



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Breve história da Raiva em Portugal

Maria Beatriz Hermenegildo Maio

MAR'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Breve história da Raiva em Portugal

Maria Beatriz Hermenegildo Maio

Orientado por:

Doutora Carla Isabel Mimoso Santos

MAR'2019

RESUMO

A raiva é conhecida do ser humano desde há pelo menos 4000 anos. As ferramentas e conceitos de que hoje dispomos para o controlo desta doença foram desenvolvidos no final do século XIX, incluindo a primeira vacina viva atenuada desenvolvida para humanos na História da Medicina e o primeiro esquema de profilaxia pós-exposição. Em contrapartida, pouco ou nada se evoluiu no âmbito do tratamento etiológico desta doença. Esta ignorância deixa os clínicos desarmados relativamente ao tratamento da raiva sintomática, fazendo com que permaneça a doença infecciosa mais letal conhecida. O acesso generalizado a profilaxia pós-exposição eficaz, acessível e em tempo útil é ainda uma necessidade urgente nas áreas rurais de países em desenvolvimento.

Portugal sempre desempenhou um papel ativo no controlo desta doença, desde a abertura do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana, onde se iniciou a grande luta contra a raiva no nosso país, até medidas de prevenção primária, de que é exemplo a vacinação obrigatória dos canídeos. Graças a estas medidas, Portugal é um país livre de raiva animal e sem ocorrência de casos autóctones desde 1952. Ainda assim, a era de globalização em que vivemos relembra-nos que somos permanentemente ameaçados pela possibilidade de importação de casos no contexto da mobilidade de pessoas vindas de países onde a doença continua a progredir, nomeadamente nos de Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa. A morte recente de dois adultos jovens no contexto de raiva clínica importada de Angola e da Guiné-Bissau suscitou um novo interesse por esta temática. Surgiu finalmente a reemergência de um debate sobre a importância da profilaxia da raiva, uma doença que, embora discutida desde a Antiguidade, ainda não tem terapêutica etiológica dirigida.

Pretende-se com este trabalho descrever a história da raiva, em particular a história desta doença no nosso país e ainda analisar a atualidade da vacinação anti-rábica com base no que de novo é recomendado pela Organização Mundial de Saúde.

PALAVRAS-CHAVE

Raiva; História da raiva; Vacinação; Profilaxia pré-exposição; Profilaxia pós-exposição; Serviço anti-rábico;

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Rabies is known to humankind since at least 4000 years. The concepts and tools we display today for the control of this disease have been developed in the end of the 19th century, which includes the first live attenuated vaccine developed for humans in the History of Medicine and the first post-exposure prophylaxis regimen. Nevertheless, little has been discovered about the etiological treatment of this disease. This unawareness leaves the clinicians unarmed when it comes to clinical rabies, thus turning it into the most lethal infectious disease known to man. The access to effective, accessible and in due time post-exposure prophylaxis remains urgent in rural areas of developing countries.

Portugal always had an active attitude towards the control of this disease, since the opening of the *Câmara Pestana Bacteriological Institute*, where the fight against rabies began, until taking primary preventive measures, as the mandatory vaccination of dogs. Thanks to these actions, Portugal is a country free of animal rabies as well as autochthonous cases of human rabies since 1952. Yet, considering the era of globalization we live in, it is important not to forget the permanent threat that comes from the possibility of cases importation in the context of people mobility from countries where rabies still progresses, such as Portuguese-speaking African Countries. The recent death of two young adults caused by clinical rabies imported from Angola and Guinea Bissau, has led to a new interest on this area. We finally witness the reemergence of a debate on the rabies prophylaxis, a disease although known since Antiquity, still doesn't have a targeted therapeutic.

The aim of this work is to describe the history of rabies, in particular the history of this disease in our country and analyze the present of the anti-rabic vaccination based on what is recommended by the World Health Organization.

KEY-WORDS

Rabies; Rabies history; Vaccination; Pre-exposure prophylaxis; Post-exposure prophylaxis; Antirabic Service

ÍNDICE

RESUMO	i
PALAVRAS-CHAVE.....	i
ABSTRACT	ii
KEY-WORDS	ii
LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
INTRODUÇÃO	1
I. O VÍRUS DA RAIVA - GENERALIDADES	3
I.I. EXPOSIÇÃO.....	3
I.II. AGENTE ETIOLÓGICO.....	6
I.III. DOENÇA.....	7
I.IV. DIAGNÓSTICO	8
II. A DESCOBERTA DA RAIVA	9
II.I. OS ESTUDOS DE PASTEUR.....	10
III. A RAIVA EM PORTUGAL	13
III.I. CRIAÇÃO DO INSTITUTO BACTERIOLÓGICO CÂMARA PESTANA	13
III.II. SERVIÇO ANTI-RÁBICO	16
III.III. CONTROLO DA RAIVA NOS CANÍDEOS.....	20
III.IV. SERVIÇO ANTI-RÁBICO NO HOSPITAL DE SANTA MARIA.....	24
III.V. ATIVIDADE DO CENTRO ANTI-RÁBICO DO HOSPITAL DE SANTA MARIA	26
III.VI. ÚLTIMOS CASOS DE RAIVA EM PORTUGAL	30
IV. ATUALIDADE DA VACINAÇÃO ANTI-RÁBICA	32
CONCLUSÃO	39
AGRADECIMENTOS.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição global dos reservatórios e vetores da raiva em mamíferos.	4
Figura 2: Mapa da distribuição mundial das mortes humanas atribuídas à raiva transmitida por canídeos em 2017	8
Figura 3: Representação dos passos sequenciais após mordedura animal/inoculação periférica do vírus da raiva	8
Figura 4: Joseph Meister em 1885, o primeiro humano a receber a vacina anti-rábica viva atenuada de Pasteur a 6 de Julho de 1885.	12
Figura 5: Datas biográficas mais relevantes da história da raiva entre os anos 500 e 1980.	13
Figura 6: Sala principal do Instituto Bacteriológico de Lisboa.....	15
Figura 7: Placa indentificadora da rua do Instituto Bacteriológico de Lisboa.	16
Figura 8: Número de indivíduos vacinados para a raiva no Instituto Bacteriológico entre 1893 e 1920.....	20
Figura 9: Enfermarias do Pavilhão de Difteria do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana	23
Figura 10: Datas biográficas mais relevantes da história da raiva em Portugal entre os anos de 1886 e 2009.	24
Figura 11: Profilaxia da raiva administrada no Centro Anti-rábico do Hospital Santa Maria, em função da tipologia de viagem	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Categorias que descrevem o risco de exposição ao vírus da raiva consoante o tipo de contacto com o animal suspeito de ter a doença	3
Tabela 2: Movimento da consulta anti-rábica no Instituto Bacteriológico Câmara Pestana entre 2005 e 2007	25
Tabela 3: Número de utentes mordidos por animal de risco avaliados no Centro Anti-rábico do Hospital Santa Maria.....	28
Tabela 4: Local de exposição e respetivas categorias de vacinação pré e pós-exposição dos utentes avaliados no Centro Anti-rábico do Hospital Santa Maria	29
Tabela 5: Recomendações para profilaxia pós-exposição para a raiva conforme a categoria de exposição.....	35
Tabela 6: Profilaxia pós-exposição e esquemas de vacinação para a raiva por categoria de exposição.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

CCEEVs – *Cell culture and embryonated egg-based vaccines*

DALYS – *Disability-adjusted life years*

DGS – Direção-Geral da Saúde

IBCP – Instituto Bacteriológico Câmara Pestana

WHO – *World Health Organization*

OMS – Organização Mundial de Saúde

RT-PCR – *Reverse transcription polymerase chain reaction*

INTRODUÇÃO

É cada vez maior o número de pessoas que se desloca para os mais variados destinos, por motivos profissionais, sociais, recreativos ou humanitários. Os viajantes estão permanentemente expostos a diversos riscos para a saúde em meios ambientes que não lhes são familiares. Mas, uma grande parte destes riscos pode ser evitada através de medidas preventivas adequadas antes, durante e após a viagem.

A raiva é uma doença zoonótica viral responsável por 59 000 mortes estimadas e mais de 3,7 milhões de anos de vida perdidos anualmente por incapacidade (*DALYS – disability-adjusted life years*) ¹. É descrita há mais de 4000 anos ², mas continua a ser uma doença quase sempre fatal quando surgem os primeiros sinais clínicos, na sequência de uma encefalite aguda e progressiva. O período de incubação é muito variável, dependendo da extensão e tipo de ferida, situando-se, geralmente, entre três e oito semanas. Acomete principalmente populações mais desfavorecidas, tanto rurais como urbanas.

A maioria dos casos ocorre em África e na Ásia, sendo que 40% correspondem a crianças com menos de quinze anos de idade ³. Todos os mamíferos podem ser infetados pelo vírus da raiva, mas a transmissão pelos canídeos é responsável por cerca de 99% dos casos de raiva humana em regiões endémicas da doença ³. A transmissão via vida selvagem (raposas, lobos, morcegos, guaxinins, entre outros) é responsável por apenas uma pequena percentagem dos casos ⁴.

A vacinação em massa dos canídeos é uma das principais estratégias para o controlo da doença, reduzindo a transmissão para os humanos e outros mamíferos. À medida que a raiva transmitida pelos cães diminui, fruto de programas de controlo efetivos, a raiva proveniente de outras fontes, embora rara, tende a aumentar. Espécies selvagens de carnívoros e morcegos representam um risco acrescido de transmissão do vírus, uma vez que são reservatórios do mesmo ⁴.

A vacinação anti-rábica em humanos pode ser administrada antes ou depois da exposição à saliva do animal infetado. A vacina pré-exposição está indicada em situações de alto risco que impliquem o contacto com animais potencialmente infetados, como é o caso de veterinários, tratadores e militares em missão em zonas endémicas. Já

a vacina pós-exposição está indicada, como o nome indica, em situações de mordedura ou arranhão por animal potencialmente infetado.

A transmissão entre humanos nunca foi confirmada, exceto em casos raros de tecidos infetados e transplante de órgãos⁵.

Portugal é um país com uma vasta história desta doença. O século XIX fica marcado por um debate científico importante, que dá origem ao primeiro passo da luta anti-rábica, com a criação do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana (IBCP) em Lisboa. Desde então foram tomadas medidas importantes no controlo desta doença, que nos permitem ser hoje um país livre de raiva animal e sem registo de casos autóctones desde 1952⁶. Contudo, a nossa estreita relação com países onde a doença continua a progredir, nomeadamente Países de Língua Oficial Portuguesa, põe em risco o controlo desta doença em Portugal, de que é exemplo a morte de dois indivíduos no ano de 2011 e 2012⁷. Estes eventos relembram-nos que a raiva permanece uma doença fatal quando sintomática e o período de incubação longo obriga-nos a efetuar profilaxia pós-exposição sempre que exista exposição ao risco. Neste contexto, a Direção-Geral da Saúde (DGS) emitiu um comunicado em 2012 com recomendações para os casos suspeitos de raiva humana e, mais tarde, em 2013, uma norma de orientação para a profilaxia da raiva^{6,8}.

O foco deste trabalho é a descrição da história da raiva, em particular a história desta doença no nosso país. Descreve-se a sequência de eventos que levaram à criação do primeiro Serviço Anti-Rábico do país; aborda-se ainda a atividade deste Serviço em Lisboa, primeiramente no IBCP e presentemente no Hospital de Santa Maria. Pela importância que tem a vacinação humana no controlo desta doença, um dos tópicos deste trabalho pretende analisar a atualidade da vacinação anti-rábica, com base no que de novo é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

I. O VÍRUS DA RAIVA - GENERALIDADES

I.I. EXPOSIÇÃO

A maioria dos casos de raiva resulta de mordeduras de cães infetados. As consequências da exposição ao vírus da raiva dependem de inúmeros fatores, entre eles a gravidade da lesão, a sua localização, a quantidade e a variante (genótipo) do vírus inoculado na lesão, e ainda a administração em tempo-útil da profilaxia pós-exposição. Sem esta última, a probabilidade média de desenvolver raiva após a mordedura de um animal infetado é de 55% para lesões na cabeça, 22% para lesões dos membros superiores, 9% ao nível do tronco e 12% para lesões nos membros inferiores ⁹. De salientar ainda que a carga viral na saliva de um animal infetado varia no decurso da doença e influencia o risco de infeção das suas vítimas ¹⁰.

Existem três categorias que melhor descrevem o risco de exposição ao vírus da raiva conforme o tipo de contacto com o animal suspeito de ter a doença (**Tabela 1**). A categoria de exposição é uma ferramenta de extrema importância, pois determina o procedimento adequado no que respeita à profilaxia pós-exposição ⁵.

Tabela 1: Categorias que descrevem o risco de exposição ao vírus da raiva consoante o tipo de contacto com o animal suspeito de ter a doença.

CATEGORIA da exposição	TIPO DE CONTACTO com animal doméstico ou selvagem com suspeita ou confirmação de raiva
Categoria I	Tocar ou alimentar animais; Animal lambe pele intacta. (sem exposição)
Categoria II	Mordiscar a pele exposta; Arranhões minor ou erosões sem hemorragia. (exposição)
Categoria III	Mordeduras ou arranhões transdérmicos únicos ou múltiplos; Contaminação de mucosas ou de pele erodida pela saliva de animal (após lambidelas); Exposição por contacto direto com morcegos. (exposição grave)

Adaptado de: Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. *Weekly epidemiological record, World Health Organization*. 2018;16:201-20.

A dinâmica da infecção do vírus rábico no morcego tem hoje grande importância no contexto de saúde pública. Pensa-se que os hospedeiros originais de todos os *lyssavirus* são os morcegos e, embora fatal nos mamíferos, a raiva não é geralmente fatal nos morcegos. A infecção do vírus no morcego varia entre períodos ditos dormentes e períodos ativos, dependendo da velocidade a que os animais desenvolvem imunidade humoral. O tempo, em média, em que um morcego infetado é capaz de transmitir o vírus, é de apenas cinco dias ¹¹. Estes conhecimentos obrigam a que qualquer contacto direto com morcego seja considerado de alto risco. Acresce ainda a problemática de que os morcegos infetados podem não mostrar sinais da doença, e as suas mordeduras podem não ser sentidas, vistas, podendo mesmo deixar a pele íntegra, sem evidências de lesão cutânea ¹².

A vacinação em massa dos canídeos é uma das principais estratégias para o controlo da doença. O sucesso dos programas de vacinação nos cães permitiu que a raiva transmitida pelos canídeos tenha vindo a diminuir, principalmente na Europa e nos Estados Unidos. Verifica-se, no entanto, que a raiva proveniente de outras fontes, embora rara, tende a aumentar ¹³ (**Figura 1**).

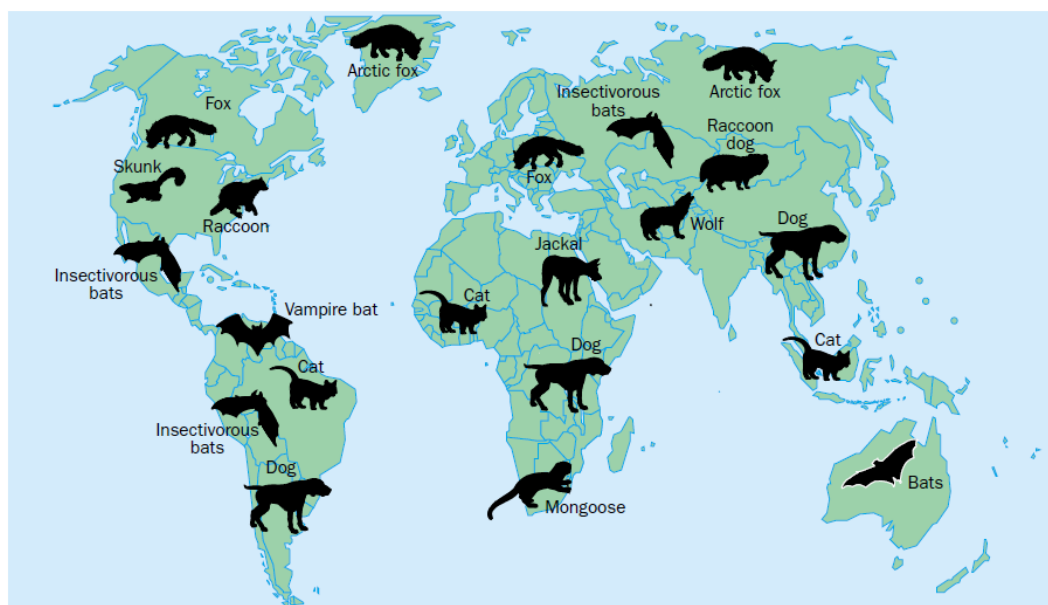


Figura 1: Distribuição global dos reservatórios e vetores da raiva em mamíferos.

Adaptado de: Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002;2:327-43.

O vírus da raiva pode ser encontrado na saliva, lágrimas, urina e tecidos nervosos de indivíduos rábicos, mas não é encontrado no sangue. A exposição a estes fluidos e tecidos corporais comporta um risco teórico de transmissão do vírus. Contudo, a transmissão entre humanos é extremamente rara e os únicos casos documentados ocorreram via transplante de órgãos ou tecidos de indivíduos infetados. Relativamente à transmissão do vírus por via perinatal, apenas é descrito um único caso de provável transmissão ¹⁴. Tendo em conta a biopatologia e a epidemiologia da doença, a transmissão pelo aleitamento materno é pouco provável, embora a evidência científica seja muito limitada ⁵. Não há casos documentados de raiva humana após consumo de carne crua proveniente de um animal infetado e o vírus nunca foi isolado no leite de vacas rábicas.

Relativamente à distribuição global da raiva é de salientar que alguns locais do globo nunca reportaram casos de raiva transmitida por canídeos, nomeadamente a Antártida, a Austrália e muitas ilhas do Pacífico. Já outros países eliminaram a raiva transmitida por esta via, nomeadamente países da Europa Ocidental, o Canadá, os Estados Unidos da América, o Japão e alguns países da América Latina. Não significa, no entanto, que não possam reportar ainda casos importados ¹⁵.

Das regiões do globo que ainda reportam casos de raiva endémica destacam-se: a América Latina, sendo que entre 2013 e 2016 foram apenas reportados oito casos de raiva transmitida por canídeos e, neste momento, a raiva transmitida por morcegos contribui para a maioria dos seus casos humanos de raiva; a Ásia, uma região onde ainda se estima que morram mais de 35 000 pessoas por ano devido ao vírus rábico, sendo que a Índia contribui em cerca de 60% para estes números e em 35% para a percentagem de mortes a nível mundial; a África, com um número de mortes estimadas por ano superior a 21 000 devido à raiva transmitida por canídeos ¹⁵. A **Figura 2** caracteriza o número de mortes a nível mundial atribuídas à raiva transmitida por canídeos. Os países coloridos a cinzento são livres de raiva transmitida por estes animais.

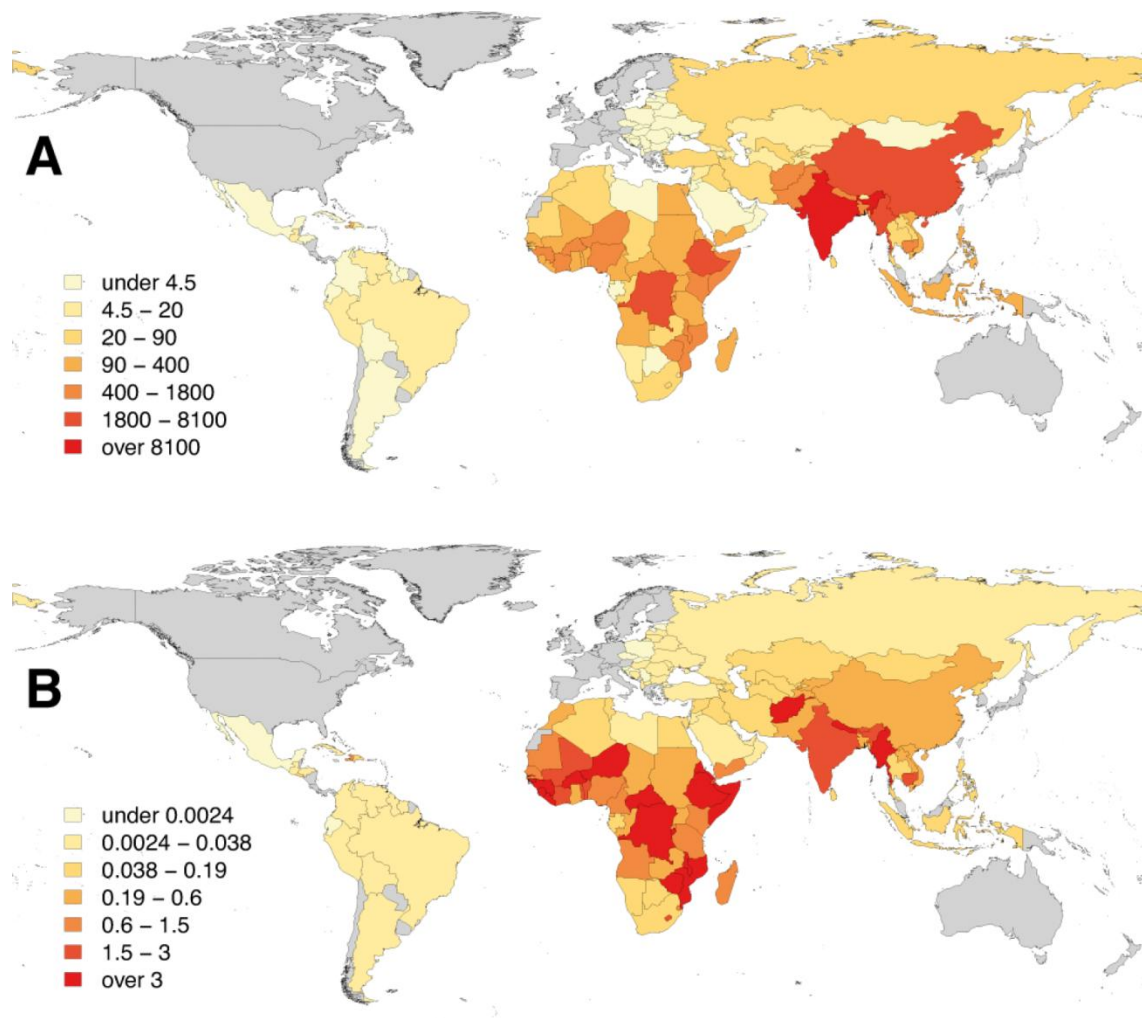


Figura 2: Mapa da distribuição mundial das mortes humanas atribuídas à raiva transmitida por canídeos em 2017. A: Mortes humanas atribuídas à raiva. B: Taxas de morte *per capita* (por população de 100 000).

Adaptado de: [WHO Expert Consultation on Rabies - 3rd Report. World Health Organization. 2018;1012.](#)

I.II. AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da raiva pertence à ordem *Mononegavirales*, família *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*. Existem pelo menos 14 espécies de *Lyssavirus*, que se encontram subdivididos em dois filogrupos em função da distância genética e do tipo de reação cruzada serológica. O vírus da raiva é um vírus de ácido ribonucleico não segmentado, de cadeia simples, de sentido negativo e pertence ao filogrupo 1 ¹⁶. O seu genoma codifica cinco proteínas que edificam as componentes funcionais e estruturais do vírus. A proteína viral mais importante é denominada proteína G e inclui os locais

antigénicos-alvo dos anticorpos induzidos pela vacina anti-rábica e pelas imunoglobulinas anti-rábicas ³.

I.III. DOENÇA

A raiva é uma encefalite aguda causada por uma infecção por *Lyssavirus*. A raiva humana pode manifestar-se clinicamente por sintomas de hiperatividade (*raiva furiosa*, largamente reconhecida), ou por sinais paralíticos (*raiva paralítica*). Nenhuma destas formas pode ser correlacionada com uma localização anatômica específica do vírus no sistema nervoso central, sendo uma doença quase sempre fatal a partir do momento em que surgem sinais clínicos ¹⁷. O período de incubação ronda, na maioria dos casos, um a três meses ⁴, embora já tenha sido documentado um período de incubação superior a um ano ⁵.

Depois da exposição, o primeiro sintoma clínico específico da raiva poderá ser uma dor neuropática ao nível do local da mordedura. Tal é causado pela replicação viral nos gânglios correspondentes à raiz dorsal e ainda pela inflamação produzida pela resposta imunitária do tipo celular. O vírus rábico é altamente neurotrópico, replica-se no tecido muscular e penetra nos nervos periféricos, para finalmente se propagar no sistema nervoso periférico até à medula espinhal e daí até ao cérebro ¹⁸ (**Figura 3**).

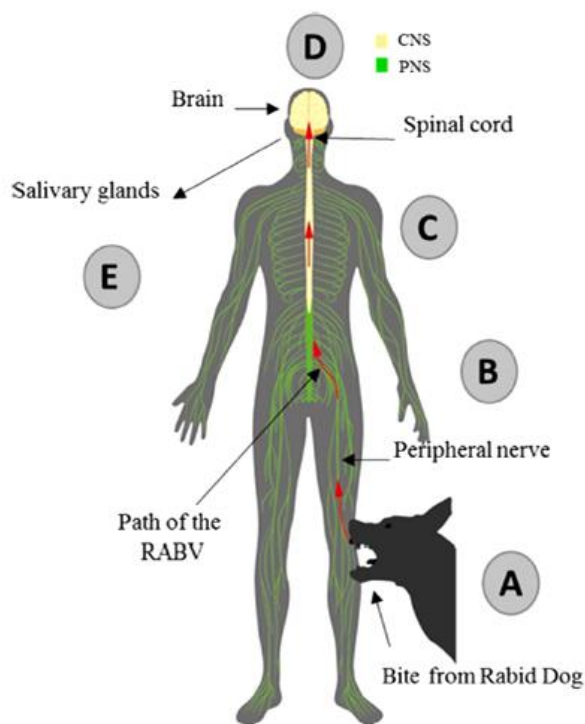


Figura 3: Representação dos passos sequenciais após mordedura animal/inoculação periférica do vírus da raiva. (A) Replicação do vírus no músculo; (B) trajeto do vírus nos axônios do sistema nervoso periférico; (C) Replicação nos neurónios motores da medula espinhal e ascensão rápida ao cérebro; (D) Infecção do cérebro; (E) Propagação centrífuga até às glândulas salivares. CNS – *central nervous system*, PNS – *peripheral nervous system*.

Adaptado de: Katz ISS, Guedes F, Fernandes ER, Silva S. Immunological aspects of rabies: a literature review. *Archives of Virology*. 2017;162:3251-68.

Os sinais e sintomas da raiva são variados e incluem: hidrofobia, aerofobia, fotofobia, parestesia ou dor localizada, disfagia, fraqueza localizada, náuseas ou vômitos. A morte deve-se a uma disfunção neuronal a nível molecular, com poucos ou nenhuns sinais de inflamação não específica ou difusa³.

O que torna este vírus especial torna-o também extraordinariamente perigoso, sendo que a sobrevivência à raiva clínica é extremamente rara - foi documentada em 15 casos, embora com sequelas graves na sua grande maioria. Na ausência de cuidados médicos intensivos, a morte ocorre ao fim de 2-3 dias após a hospitalização¹⁷.

I.IV. DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico primário de raiva é necessário existir um quadro clínico compatível e história de exposição ao vírus ou a um animal suspeito de estar infectado. Segundo a OMS, um caso clínico humano de raiva fica definido como: indivíduo que

apresenta uma síndrome neurológica aguda (encefalite), dominada por formas de hiperatividade (*raiva furiosa*) ou sinais paralíticos (*raiva paralítica*), que evolui para o coma e morte (geralmente por insuficiência cardíaca ou respiratória), habitualmente nos primeiros sete a dez dias após o aparecimento do primeiro sinal clínico ⁵.

O facto de o vírus da raiva causar, tal como muitas outras etiologias, uma encefalite, obriga a um diagnóstico diferencial e a uma confirmação em laboratório de referência para excluir outras doenças tratáveis. O vírus está presente em todo o organismo na altura em que surgem os primeiros sinais clínicos, mas, geralmente, não induz resposta imunitária detetável nesse estadio, razão pela qual o doseamento de anticorpos nos casos suspeitos de raiva não tem qualquer utilidade. A confirmação laboratorial em humanos pode ser obtida ante-mortem e, de forma mais fiável, post-mortem, utilizando amostras de saliva, líquido cefalorraquidiano ou biópsias tecidulares. A pesquisa de anticorpos em tecido cerebral por fluorescência é considerado o *gold-standard* para o diagnóstico da raiva ⁵.

II. A DESCOBERTA DA RAIVA

O termo raiva deriva do latim *rabere* e significa fúria ou delírio. É uma doença temida desde a Antiguidade, não só pela forma de transmissão, mas também pelo terror de um quadro clínico fatal.

A nossa espécie coexiste com cães domésticos desde há pelo menos 14 000 anos. Naturalmente, essa convivência trouxe também a descoberta das suas doenças, que se tornaram mais prevalentes à medida que as populações e os animais se reuniam nas cidades que deram origem à Mesopotâmia ².

Tanto os Gregos como os Romanos estudaram a raiva entre os Séculos IV e I a.C. ¹⁹ e o medo da doença estendia-se desde pequenos grupos populacionais às cidades, independentemente da sua dimensão.

Demócrito identificou a raiva nos animais, enquanto Celsus, no ano 500, identificou a doença no Homem. Foi descrita em 1271 na Europa, embora a data precisa do aparecimento da raiva na Europa não seja conhecida. A doença foi apenas descrita no continente americano em 1753 e 1803, na América do Norte e do Sul,

respetivamente, quando os colonizadores europeus introduziram cães no continente, alguns portadores do vírus rábico.

Contudo, a raiva foi apenas corretamente descrita em 1546, por um médico italiano Girolamo Fracastoro, que descreveu a transmissão através da saliva, por contacto da saliva do animal rábico com o sangue do indivíduo ².

A apresentação da doença era descrita como lenta, com os primeiros sintomas a aparecerem apenas ao fim de 20 dias (na maior parte das vezes 30 dias), podendo alargar-se até aos quatro-cinco meses, até prazos de um a cinco anos.

Na segunda metade do século XVIII é dada a conhecer à comunidade científica a forma paralítica da raiva, até então nunca descrita.

Em 1821, Marochetti de São Petersburgo insistiu que nas regiões laterais do freio da língua dos indivíduos mordidos e nos quais a inoculação era positiva, apareciam vesículas ou pústulas de natureza especial, que ao longo do tempo, terão sido chamadas de *lysses*. Esta erupção sublingual, consecutiva à inoculação do vírus, foi sempre um sintoma tido em grande consideração ²⁰.

II.1. OS ESTUDOS DE PASTEUR

Pasteur foi o primeiro a dedicar-se verdadeiramente ao estudo desta doença. Foi, sem dúvida, a grande figura da luta contra a raiva. É de salientar que, no século XIX, na Europa, a terapêutica contra a raiva assentava ainda em práticas muito rudimentares.

Pasteur e a sua equipa já tinham desenvolvido uma vacina atenuada efetiva contra a cólera, estavam a trabalhar numa vacina atenuada para o antraz e pretendiam aplicar as suas técnicas à raiva ², muito mais temida e apenas controlada até então por medidas veterinárias.

Em 1879, Glatier, médico veterinário, realizou experiências em coelhos, tendo sido o primeiro a demonstrar a eliminação do vírus pela saliva. Um ano depois, em 1880, Pasteur afirmou ter isolado o microrganismo, estrutura semelhante a um oito e cujo diâmetro não ultrapassava 0,5 a 1 µm, rodeado por uma cápsula.

O primeiro modelo experimental da raiva foi desenvolvido por Paul Emile Roux em cães inoculados após trepanação e, mais tarde, em coelhos. Foi então selecionada

através de sucessivas passagens em coelho, uma estirpe de vírus rábico “fixa”, adaptada e de grande virulência com períodos de incubação curtos e de transmissão efetiva, marcando os primeiros passos para uma abordagem experimental e metódica².

Baseando-se nesses trabalhos, Pasteur observou o agente ao microscópio em 1881 e anteviu a possibilidade de realizar a imunização canina, efetuando a primeira vacinação no homem quatro anos mais tarde.

Pasteur distinguiu dois tipos de vírus rábico. O *vírus rua*, vírus isolado de amostras de campo recentes, que não sofrera modificação no laboratório, e o *vírus fixo*, modificado por passagem intracerebral em animais de laboratório, com período de incubação entre quatro e seis dias.

Em 1884, o cientista francês afirma na Academia de Ciências de Paris que, após sucessivas passagens pelo sistema nervoso de animais, a virulência do vírus da raiva diminuía.

A 25 de Março de 1885, Pasteur escreve a Jules Verce – *“Espero demonstrar que os cães podem ser vacinados ou mantidos refratários à raiva depois de mordidos por cães infectados... Ainda não me atrevi a tratar os seres humanos mordidos por cães raivosos, mas o tempo disso não estará longe... Estou mesmo muito inclinado em começar a experiências por mim próprio, inoculando-me com o vírus da raiva e em seguida avaliar as consequências, porque estou a começar a ter a certeza dos meus resultados”*.

A 6 de Julho de 1885, surge uma criança de nove anos atacada ferozmente por um cão raivoso (**Figura 4**). Pasteur escreve – *“A morte da criança parecia inevitável. Decidi, não sem profunda angustia e ansiedade, como se pode imaginar, aplicar em Joseph Meister o método que eu havia experimentado com sucesso consistente nos cães”*. O resultado da *imunização* foi o esperado e a criança salvou-se.



Figura 4: Joseph Meister em 1885, o primeiro humano a receber a vacina anti-rábica viva atenuada de Pasteur a 6 de Julho de 1885.

Adaptado de: Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2017;2:1-21. Fotografia em Institut Pasteur-Musée Pasteur.

No mesmo contexto, e no mesmo ano, a vacina de Pasteur é administrada a outro jovem de 15 anos. O sucesso da terapêutica foi total e o método da imunização humana foi-se generalizando.

Em 1914, médicos veterinários alemães demonstraram a participação de morcegos na história epidemiológica da raiva e, em 1934, no Brasil, Esperidião Queiroz de Lima demonstrou que os morcegos hematófagos eram os grandes responsáveis pela transmissão da doença aos herbívoros.

Em 1980 já existiam centros de tratamento anti-rábico espalhados pelo mundo, de Argel a Bandug, Budapeste, Chicago, Florença, Nova Iorque, São Paulo, Tunis, Varsóvia, Xangai, entre muitos outros.

As datas biográficas mais relevantes da história da raiva até ao ano de 1980 estão sumarizadas na **Figura 5**.

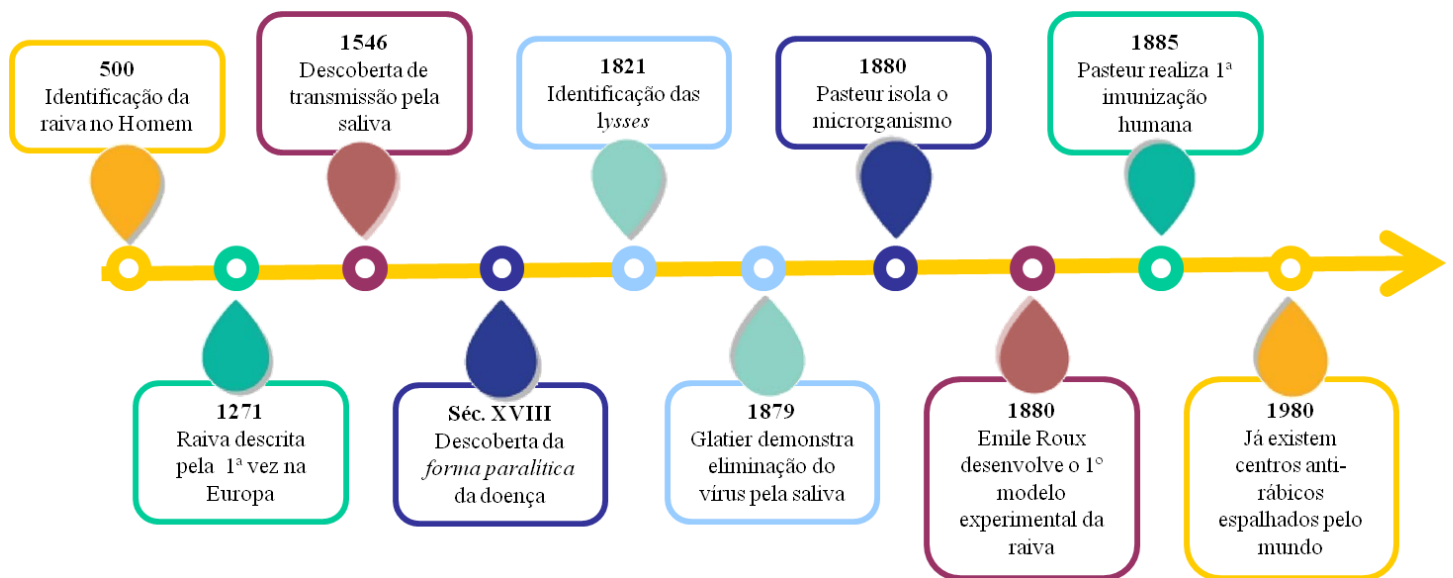


Figura 5: Datas biográficas mais relevantes da história da raiva entre os anos 500 e 1980.

III. A RAIVA EM PORTUGAL

III.I. CRIAÇÃO DO INSTITUTO BACTERIOLÓGICO CÂMARA PESTANA

O ano de 1886 marca o início de um debate científico em Portugal relativamente à abordagem do tratamento anti-rábico. Esta polémica viria a ser essencial para a criação do Instituto Bacteriológico em Lisboa, seis anos mais tarde.

Verifica-se nesta altura uma grande vontade em trazer para Portugal o tratamento anti-rábico, mas também uma grande iniciativa de se levar para Paris os doentes mordidos para que pudessem receber a vacinação adequada. Nesta perspetiva, a 29 de Março de 1886 ²¹, partem de Lisboa os primeiros doentes para receberem o tratamento junto da equipa de Pasteur. São acompanhados pelo Doutor Eduardo Abreu ²², que ficaria responsável por observar o método de vacinação anti-rábica e de realizar o respetivo relatório, a fim de se poder avaliar a eventual implementação de um serviço anti-rábico em Lisboa.

Para grande espanto por parte da comunidade científica portuguesa, aquando do seu regresso, Eduardo Abreu considerara que a melhor forma de controlar a raiva nos animais seria através do uso de açaimes; já nas pessoas, o médico português escreve que as cauterizações das feridas seriam definitivamente mais benéficas do que as inoculações do vírus da raiva ²¹.

No seguimento desta avaliação, o debate sobre a raiva torna-se um tema recorrente. A opinião de Eduardo Abreu sobre o assunto inovador gerou discórdia entre membros da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa, sendo que muitos eram defensores do trabalho de Pasteur e reconheciam o seu alcance.

Finalmente, na sessão de 6 de Agosto de 1887 da Sociedade de Ciências Médicas é aprovada a criação em Lisboa de um Instituto de Bacteriologia e de um laboratório anexo para as vacinações anti-rábicas ²³. O Instituto ficaria ligado à escola Médico-Cirúrgica de Lisboa e seria dirigido por um Professor que iria a Paris estudar a técnica Pasteureana ²³. Porém, apenas em 1889 é publicado um relatório sobre as condições necessárias à fundação em Lisboa de um instituto anti-rábico ²⁴. O Instituto seria única e exclusivamente para oferecer a vacinação anti-rábica e realizar o diagnóstico nos animais e pessoas. É de salientar que por esta altura já era largamente reconhecida a eficácia do método de Pasteur, aceite pela comunidade médica internacional, demonstrada pelo aumento do número de institutos anti-rábicos existentes em vários países, nomeadamente na Rússia, Itália, Áustria, Turquia, Espanha, Brasil, Cuba e Argentina ²⁴.

É, então, emitido um ofício que confirma a criação de uma enfermaria para a raiva na parte desocupada do Hospital de São Lázaro, bem como um laboratório que ficaria dependente do Hospital de São José ²⁵. O Instituto Bacteriológico de Lisboa e o serviço anti-rábico são oficialmente criados pelo Decreto de 29 de Dezembro de 1892 ²⁶. Luís da Câmara Pestana é nomeado diretor do instituto e Aníbal Bettencourt é nomeado auxiliar do diretor. Ficou estabelecido também que seria Luís da Câmara Pestana que iria a Paris aprender a técnica de Pasteur ²⁷. A vacinação anti-rábica seria gratuita para os indigentes, tal como a hospitalização no Hospital de São José para aqueles que não residiam em Lisboa. O preço da vacinação para os não-indigentes seria tabelado e as receitas seriam para o estado.

Entre 1892 e 1900 o Instituto Bacteriológico de Lisboa, nomeadamente o laboratório e o serviço anti-rábico (**Figura 6**), funcionaram nas instalações do Hospital de São José. No entanto, o aumento gradual de doentes que procuravam o tratamento anti-rábico, bem como a descoberta do tratamento da difteria por Roux (que a Rainha

D. Amélia quis ver implementada no Instituto, estimularam a reorganização que o Instituto viria a sofrer ²⁸.

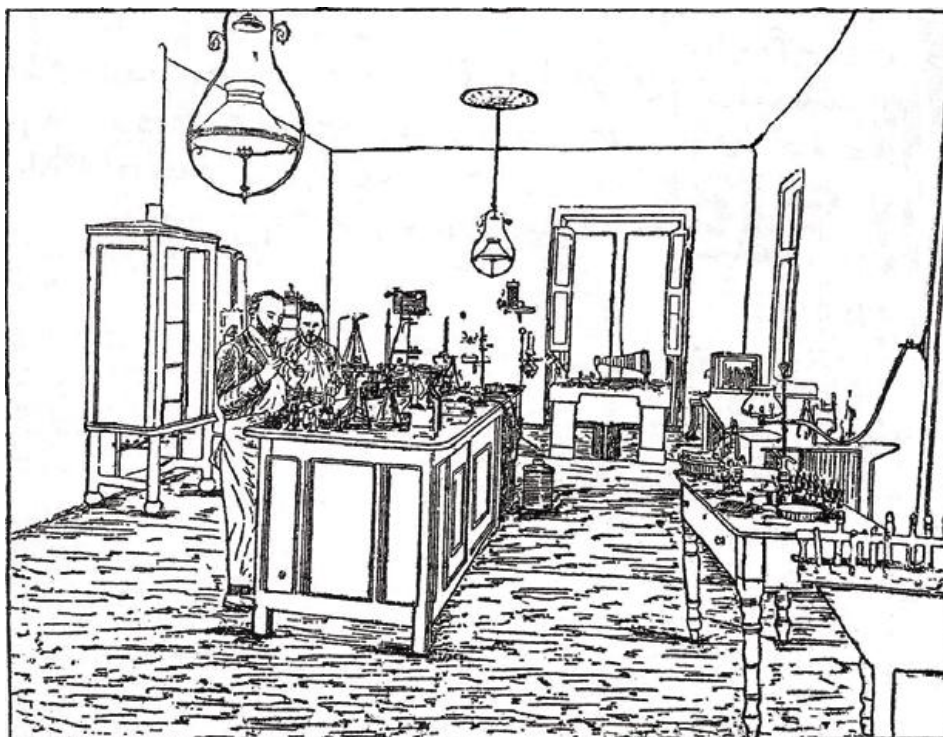


Figura 6: Sala principal do Instituto Bacteriológico de Lisboa.

Adaptado de: [O Instituto Bacteriologico de Lisboa. O Século. 1893;3933:1.](#)

Em 1895, o Instituto tem a seu cargo, não só a prática da vacinação anti-rábica, como a preparação da terapêutica para a difteria e tétano, ou qualquer outra doença que necessitasse de tratamento semelhante. A produção de vacinas animais, o estudo de doenças infeto-contagiosas ou de epidemias que surgissem no país, as análises requisitadas pela Delegação de Saúde de Lisboa, bem como o ensino da bacteriologia, teriam sede no Instituto.

Os preparativos para o estabelecimento do Instituto em local próprio são ainda iniciados por Câmara Pestana ²¹, que falece no ano da sua inauguração, em 1899. O Instituto veio a ter o nome do seu fundador, por proposta dos estudantes da Escola Médico-Cirúrgica de Lisboa. O novo Real Instituto Bacteriológico Câmara Pestana situado na *rua do Convento das Freiras de Santana* no Campo dos Mártires da Pátria, atualmente designada *rua do Instituto Bacteriológico* (**Figura 7**), seria composto pelo pavilhão da raiva (com enfermaria respetiva - 50 camas), da difteria, um edifício para

habitação dos médicos, um pavilhão com laboratórios, um canil e uma cavalariça, e o seu diretor viria a ser Aníbal Bettencourt³⁰. As consultas da raiva realizavam-se todos os dias, exceto aos domingos e feriados.



Figura 7: Placa indentificadora da rua do Instituto Bacteriológico de Lisboa.

III.II. SERVIÇO ANTI-RÁBICO

Possivelmente, antes da criação do Instituto Bacteriológico de Lisboa, Câmara Pestana já teria um pequeno laboratório montado, onde preparava a vacinação anti-rábica:

*“Em portaria de 21 de Outubro [1892] Pestana era encarregado de proceder á analyse das aguas de Lisboa. Nada havia que pudesse servir para estes estudos, nem ajudantes, nem casa, nem aparelhos, nem material. Em 15 dias tudo estava propmto. O laboratório, improvisava-se n’uma casa do hospital de S. José, anexa á antiga enfermaria de Santo Onofre e adoptada rapidamente ao novo destino. Os aparelhos requisitados do estrangeiro em grande velocidade chegaram em remessas sucessivas, sendo, é claro, as ultimas as que tinham vindo por intervenção official, e as primeiras as pedidas por particulares”.*²⁹

Câmara Pestana começou por fazer a passagem da raiva para os coelhos, a partir de um bulbo e cérebro enviados pelo Instituto Pasteur em Paris. Com base no método clássico de Pasteur, as medulas retiradas aos coelhos que morriam de raiva eram colocados em frascos com carbonato de potássio, mantidos isolados da luz, a uma temperatura de 23°C. O processo de secagem a que eram submetidas as medulas atenuava o vírus, sendo que cinco a seis dias depois, estas medulas já não transmitiam raiva, mas eram capazes de conferir imunidade. As vacinas eram produzidas com 2 a

5mL de medula seca, diluída em 3 cm³ de solução de peptona, cloreto de sódio ou água esterilizada³⁰.

No dia 25 de Janeiro de 1893 é inoculado o primeiro doente no serviço anti-rábico do Instituto Bacteriológico de Lisboa. Nos relatórios relativos aos meses de Fevereiro e Março, Câmara Pestana relata os bons resultados do tratamento:

*“Todos teem suportado perfeitamente o tratamento. Da injeção das medullas mais virulentas resulta geralmente uma reacção local mais ou menos accentuada havendo ás vezes uma pequena reacção geral.”*³⁰

O Instituto começa então a publicar estatísticas anuais relativas à sua atividade, onde eram registados o número de tratados, distribuídos pelos distritos de origem, bem como as razões que os levaram a procurar tratamento. Para além destes dados numéricos, são ainda descritos esclarecimentos relativos ao diagnóstico da raiva nos animais, bem como a discriminação das alterações das terapêuticas efetuadas ou a efetuar nos doentes.

De acordo com o modelo praticado por Pasteur, os doentes eram colocados em três categorias à entrada no Instituto:

Categoria A – indivíduos agredidos por animais, cuja raiva tinha sido detetada por exame feito no Instituto;

Categoria B – indivíduos cujo animal era considerado rábico após exame veterinário;

Categoria C – indivíduos mordidos por animais suspeitos de infeção pelo vírus da raiva.

A categoria C era a que reunia sempre um maior número de indivíduos³¹.

Neste sentido, era essencial que a cabeça do animal agressor chegasse ao Instituto nas devidas condições para respetiva análise. Ainda antes de ser aberto o serviço anti-rábico, Câmara Pestana tomou as medidas necessárias:

“Officiei a todos os governadores civis do reino e ilhas adjacentes participando-lhes a abertura do serviço anti-rábico anexo ao instituto bacteriológico de Lisboa e

pedindo-lhes que juntamente com os indivíduos mordidos me remetterssem os cadáveres dos animais agressores, ou o seu bulbo recolhido assepticamente e conservado em glicerina neutra a 30° de densidade.” ³²

Numa fase inicial, o diagnóstico era feito por inoculação do vírus do animal agressor em coelhos ³³. Apenas mais tarde se procede ao exame histológico para o diagnóstico da doença nos animais, onde seria possível visualizar os nódulos de Von Gehuchten e Neli.

Em 1903, Negri descobre que os centros nervosos dos animais infectados apresentavam corpúsculos entre as células ³¹, que constituiriam o agente da raiva. Concluiu-se, mais tarde, que estes corpúsculos de Negri teriam um elevado valor para o diagnóstico da raiva nos animais ³¹. Em 1910 este método diagnóstico era praticado quando o estado de putrefação do animal não era avançado. Se o animal tivesse sido abatido precocemente, estes corpúsculos poderiam não ser visíveis e o diagnóstico era feito por inoculação no coelho.

No campo da histologia, foram ainda identificadas as chamadas lesões neurofibrilares de Cajal, características da raiva. Embora a identificação por este método fosse mais demorada e difícil, viria a ser um achado importante para as pesquisas científicas na área.

O diagnóstico de raiva era realizado preferencialmente no animal e quando não era possível realizar a avaliação, aplicava-se na mesma o tratamento anti-rábico. De salientar que a vacinação anti-rábica seguia o método utilizado em Paris; ou seja, no início da terapêutica os doentes recebiam emulsões de medula de 13/14 dias, sendo introduzidas de forma progressiva medulas com maior virulência, isto é, com menor tempo de secagem, para que o organismo ganhasse tolerância ao vírus rábico. O número de dias de tratamento variava conforme a gravidade das feridas e das zonas do corpo afetadas. Ferimentos da face e provocados por lobos eram considerados mais graves, sendo a terapêutica de 21 dias com duas séries de inoculações nos primeiros três dias. Os casos mais simples respondiam a terapêutica durante 15 dias e no caso de lesões mais profundas ou extensas prolongava-se o tratamento por mais três dias. A primeira vacina seria então constituída por medula de 14 dias e a última de apenas três dias, de

acordo com o método Pasteur ³⁴. A terapêutica era interrompida nos casos em que se confirmava que o animal não estaria infetado pelo vírus rábico.

Em 1893, no primeiro ano de funcionamento do Instituto Bacteriológico de Lisboa, foram registados 367 doentes tratados (239 do sexo masculino e 128 do sexo feminino), 65 dos quais se inseriam na categoria A, 18 na B e 248 na C ³⁴. A mortalidade foi de 0,8% ³¹, ou seja, apenas 3 mortes. A maioria das vítimas eram crianças.

Em Janeiro de 1903 ³⁵, Aníbal Bettencourt desloca-se a Berlim ao Instituto de Doenças Infeto-Contagiosas, onde contacta com o modelo alemão para o tratamento da raiva, que viria a ser utilizado no IBCP em 1904. Este método utilizava na emulsão da vacina anti-rábica medulas com maior virulência (entre quatro e cinco dias). Depois da adoção deste método a mortalidade diminuiu de 0,098% em 1904 para 0,077% em 1905 ³⁶.

“Não só as medulas são as mais frescas nas fórmulas alemãs, como também as emulsões a injectar mais concentradas; enquanto no método francês se prepara a emulsão triturando 1 cent. de medula seca com 10 cc. de soluto fisiológico, no de Berlim empregam-se só 5 cc. deste soluto para o mesmo centímetro de medula”. ³⁷

A partir de Junho de 1918, o Instituto adota o tratamento desenvolvido pelo cientista húngaro Endre Hogeny ³⁸, em que o vírus da raiva é atenuado por diluição em oposição à secagem realizada no método Pasteur. Este método, embora mais barato, apresentou taxas de mortalidade mais elevadas, tendo sido reintroduzido, pouco depois, o método clássico das medulas secas ²¹.

Os relatórios anuais do Instituto Bacteriológico registavam o número de doentes tratados, as causas na origem da procura de tratamento, bem como os dados estatísticos por distrito e distribuição pelo território nacional. A distribuição da raiva parecia estar relacionada com a quantidade de cães vadios distribuídos pelo país.

Em Outubro de 1896 abre o Instituto Pasteur do Porto, sendo que os casos de raiva dessa região deixam de chegar ao Instituto Bacteriológico de Lisboa.

III.III. CONTROLO DA RAIVA NOS CANÍDEOS

O controlo da raiva nos cães foi essencial como profilaxia antes da criação do serviço anti-rábico no IBCP. Já em 1873, a *Camara Municipal de Belém* previa que os cães circulassem junto do dono, com açaime ²¹. O abate estava previsto para os cães com raiva confirmada e, em caso de suspeita, o animal deveria ficar em quarentena por um período de 60 dias.

O Decreto de 16 de Dezembro de 1886 atribuía a função de assegurar os serviços de higiene e de sanidade pecuária às autoridades administrativas de todo o país ³⁹. É a partir deste momento que a raiva passa a constar na lista de doenças contagiosas e, como tal, todas as espécies animais passam a estar sujeitas a controlo sanitário. Assim, torna-se clara a importância dada a esta doença nesta altura, bem como a relevância dada ao seu controlo. Neste contexto, em Janeiro de 1889 ⁴⁰, Eduardo Burnay, Delegado de Saúde de Lisboa, propõe a organização dos dados estatísticos relativos aos casos de raiva em pessoas e animais no distrito de Lisboa (**Figura 8**).

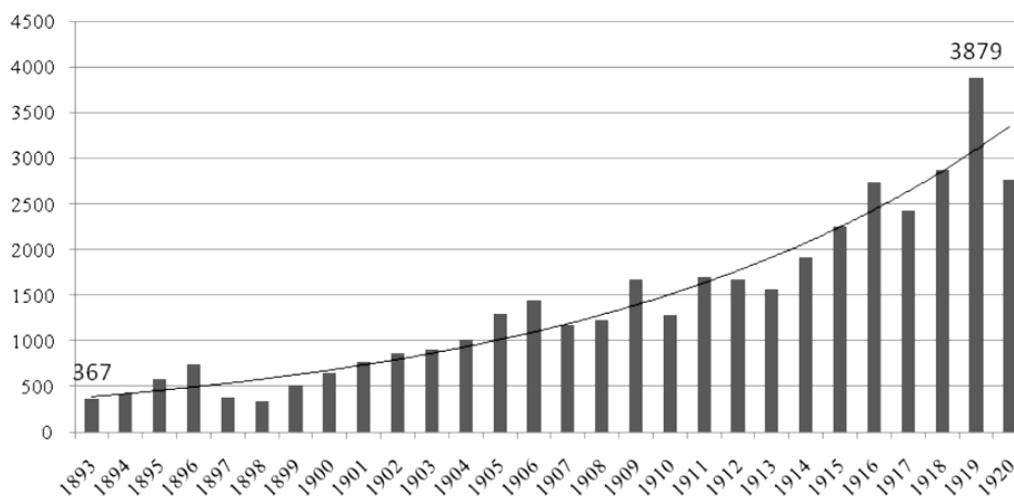


Figura 8: Número de indivíduos vacinados para a raiva no Instituto Bacteriológico entre 1893 e 1920.

Adaptado de: Marques AIG. O tratamento anti-rábico e a criação do Instituto Bacteriológico em Lisboa [dissertação]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2010.

Com a abertura do serviço anti-rábico em Lisboa, a vacinação da população assumiria grande relevância. Tal como é observável no gráfico, o número de indivíduos tratados no Instituto Bacteriológico entre 1893 e 1920 cresce substancialmente.

“O numero de mordidos que veem submetter-se ás vaccinações anti-rabicas é cada vez maior e cada vez maior é tambem o numero de cães cuja raiva é experimentalmente verificada no Instituto Bacteriologico. Resulta isto de que a vaccina anti-rabica ganha confiança no espírito do povo ou de que o desleixo das autoridades, não fazendo matar os cães mordidos, produz um augmento no numero de cães enraivecidos? Acreditamos que sejam verdadeiras ambas as hypotheses.

Os interesses politicos e o favor aos amigos tambem interveem no caso. Fazer matar um cão de gado ou de estimação é caso sério para a politica local; póde até fazer perigar uma eleição e portanto: vista grossa sobre o caso.

Pois se as autoridades quizessem podiam bem reduzir ao minimo os casos de raiva: cão mordido cão morto ou submetido a tratamento preventivo.

Com cuidados taes quasi que desapareceu a raiva na Allemanha”. ⁴¹

Em Dezembro de 1895, Miguel Bombarda propõe a criação de uma comissão responsável pelas medidas administrativas da profilaxia da raiva, o que justificaria a necessidade de mudanças estruturais neste campo. Neste seguimento, a Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa entrega esta comissão a Miguel Bombarda e a Câmara Pestana ³⁵. No relatório de Janeiro de 1896, conclui-se a obrigatoriedade da declaração da raiva nos animais, o sequestro dos animais com raiva, o uso obrigatório da coleira e do açame (exceto nos cães de caça e de guarda de gado) ⁴², bem como o cumprimento das disposições regulamentadas por parte das autoridades públicas.

No entanto, o número crescente de indivíduos a receber tratamento anti-rábico no Instituto Bacteriológico no final do século XIX/início do século XX, dever-se-ia provavelmente ao não cumprimento destas disposições legais:

“A policia administrativa, que de há muitos annos devia ter acabado com a doença em Portugal, porque para isso basta o que está legalmente determinado, traz a vigilância dos cães por tal modo descurada que sobem a centenas as pessoas que todos os annos teem que receber a vaccinação anti-rabica. A extinção de cães vadios e a obrigação do açame, que são coisas devidamente regulamentadas, andam ao sabor das influencias locaes e do alvedrio dos administradores de concelho, que habitados de

cima para baixo a ver a lei desrespeitada, somente a respeitam quando lhes convem a elles ou aos mandões sertanejos”. ⁴³

Em Outubro de 1909 ⁴⁴, debate-se o contínuo aumento do número de casos de raiva em Portugal, na sessão do Conselho Superior da Agricultura. Aníbal Bettencourt intervém:

“(…) Portugal enfileira-se ao lado dos paizes onde a raiva campeia mais intensamente, aggravando-se successivamente o mal, pelo menos a avaliar pelo movimento de entradas no Instituto bacteriológico. ⁴⁴

(…) É porem possível que o augmento assignalado provenha, não tanto do facto de serem mordidas maior numero de pessoas, mas sim de haver crescido a percentagem de mordidos que recorrem ao tratamento anti-pastoriano”. ⁴⁴

Em 1912, no contexto da comemoração dos 20 anos do IBCP, Marck Athias publica um relatório sobre o tratamento anti-rábico, em que assinala o tratamento de 19 062 pessoas entre 1893 (ano de abertura do Instituto) e 1912 ³⁷. Já o Instituto Pasteur no Porto tratara 4 570 pessoas entre 1896 e 1912. Na totalidade, até 1912, foram tratadas, nos dois Institutos, 23 632 pessoas, sendo que a maioria da população tratada em Lisboa fora mordida em Portugal (19 006 indivíduos). Fica ainda registado o número de indivíduos inserido em cada categoria durante os vinte anos de tratamento no IBCP (4 360 na categoria A; 100 na B; 14 602 na C) ³⁷.

Em 1919 regista-se um pico no número de tratados, possivelmente justificado pelo maior desenvolvimento da doença na Europa após a Primeira Guerra Mundial, bem como pela extensa fronteira entre Portugal e Espanha, que tornaria difícil o controlo dos cães que entravam no país. ²¹.

A partir de 1925 um maior controlo da doença nos animais torna-se possível graças à vacinação anti-rábica obrigatória para os canídeos. ⁴⁵.

Em 1926 é criado o serviço anti-rábico e vacínico de Coimbra, por insistência do Professor Marques dos Santos, membro da Faculdade de Medicina de Coimbra.

É a partir dos anos 30 que se verifica uma diminuição abrupta no número de tratados em todo o país, tendo-se mantido sem grandes alterações desde então, fruto do controlo epidemiológico da doença.

Em Julho/Agosto de 1999 são demolidos os edifícios do biotério e do laboratório produtor da vacina anti-tuberculosa e, em 2009, começam a ser demolidos os restantes edifícios do complexo do IBCP. Apenas ficam preservados o edifício histórico dos laboratórios, bem como as fachadas dos dois edifícios que dão para a Rua do Instituto Bacteriológico. Entre o património demolido encontravam-se as enfermarias envidraçadas pertencentes ao edifício da difteria (**Figura 9**) e as cavalariças, a única instalação em Portugal construída para a produção de soro antidiftérico.⁴⁶.



Figura 9: Enfermarias do Pavilhão de Difteria do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana. Adaptado de: Dias JP. O Instituto Bacteriológico: espaço, instrumentos e memória da medicina laboratorial. In: Lourenço MC, Neto MJ. *Património da Universidade de Lisboa. Ciência e Arte*. Lisboa: tinta da China, 2011, pp. 138-54. Fotografia do espólio fotográfico do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana.

O IBCP, criado por Decreto de 29 de Dezembro de 1892, dependente diretamente da Reitoria da Universidade de Lisboa, dispunha, entre outros, de um Serviço de Raiva,

que compreendia duas sub-unidades, de *Diagnóstico Animal* e de *Consulta Humana*, que vinha desenvolvendo como unidade com funções exclusivas a nível regional.

O ano de 2009 fica marcado pela transferência do serviço anti-rábico do IBCP para o Hospital de Santa Maria, onde se encontra atualmente em atividade.

A **Figura 10** sumariza as datas biográficas mais relevantes da história da raiva entre os anos de 1886 e 2009.

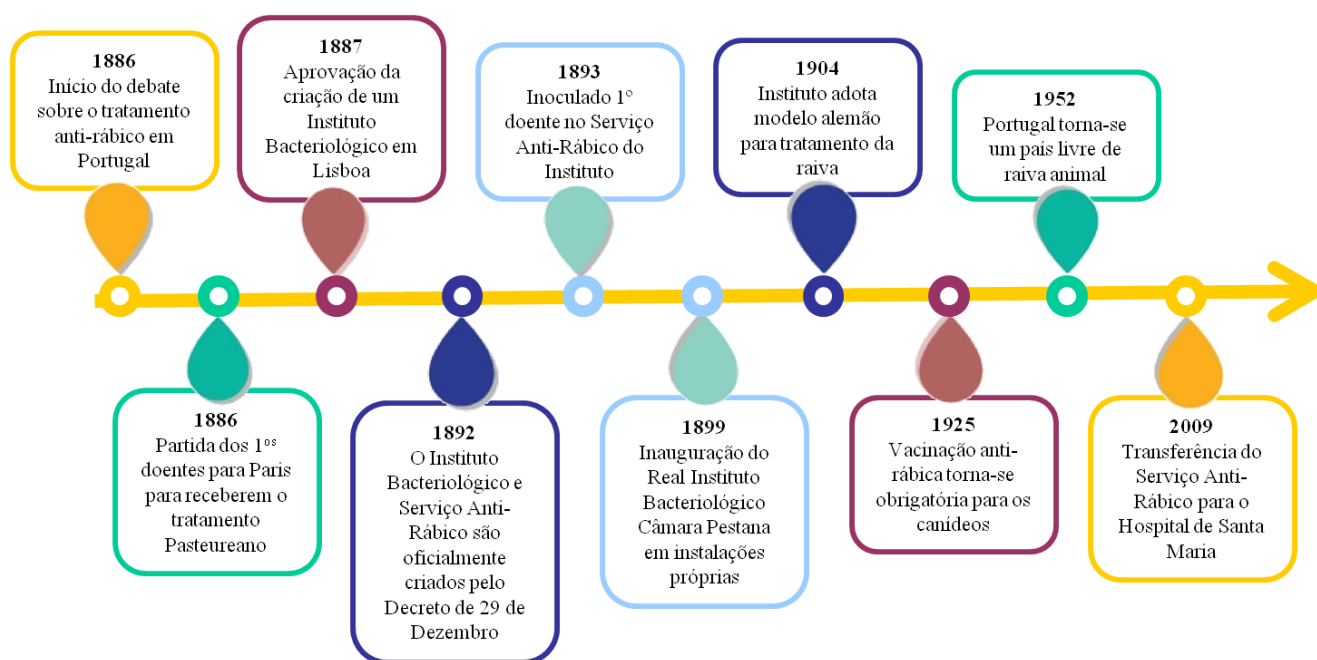


Figura 10: Datas biográficas mais relevantes da história da raiva em Portugal entre os anos de 1886 e 2009.

III.IV. SERVIÇO ANTI-RÁBICO NO HOSPITAL DE SANTA MARIA

Em 2008, o IBCP aspirava em ser um laboratório de excelência na área da Microbiologia Médica, de investigação pluridisciplinar centrada em questões da área da microbiologia e no ensino pré e pós-graduado de elevada qualidade em Microbiologia e áreas afins, de importância fundamental no combate às doenças infecciosas.

Neste novo enquadramento, perderia sentido o desenvolvimento a nível regional de atividades no tratamento anti-rábico por parte do Instituto, sendo que estas seriam mais eficientemente asseguradas em setores de prestação de serviços hospitalares na área das doenças infecciosas.

Por estas razões fundamentais, mostrava-se adequada a transferência, proposta pela Universidade de Lisboa, do Serviço de Raiva do IBCP para o Hospital de Santa Maria (Serviço de Infeciologia), que mereceu parecer favorável das entidades interessadas.

A consulta humana da raiva sempre avaliara, num ato médico, a necessidade eventual de tratamento anti-rábico, usando o esquema de vacinação pós-exposição ou a vacinação pré-exposição. Entre 2005 e 2007, o movimento desta consulta constatará (Tabela 2):

Tabela 2: Movimento da consulta anti-rábica no Instituto Bacteriológico Câmara Pestana entre 2005 e 2007.

ANO	2005	2006	2007	TOTAL
Inscrição Consulta	162	119	114	395
Vacinados Pós-Exposição	9	10	10	29
Vacinados Pré-Exposição	43	34	51	128
TOTAL	214	163	175	552

Adaptado de: Carta do Diretor do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana, Professor J. Melo Cristino ao Reitor da Universidade de Lisboa, Professor Doutor A. Sampaio da Nóvoa. Lisboa 5 de Março de 2008.

Assim, no contexto do processo de reorganização do IBCP, suscitou-se a questão da transferência do Serviço Anti-Rábico, para o âmbito do Ministério da Saúde.

Neste sentido, foi diligenciado junto da DGS, que, por ofício de 18-03-2008, transmitiu a concordância da Senhora Ministra da Saúde à proposta formulada pela Reitoria e sugeriu que fosse dado início ao processo legislativo conducente à referida transferência para o Hospital de Santa Maria.

A 23 de Setembro de 2009, o Diretor do Serviço de Infeciologia do Hospital Santa Maria, Professor Doutor Francisco Antunes, escreve ao Doutor Adalberto Fernandes, Presidente do Conselho de Administração do Hospital de Santa Maria. De acordo com a proposta apresentada pela DGS ao Conselho de Administração do Centro Hospitalar Lisboa Norte, o serviço anti-rábico do IBCP é transferido para este Centro Hospitalar, a partir do dia 1 de Outubro de 2009. O *Serviço Anti-Rábico* passou a designar-se

Unidade Anti-Rábica, com uma consulta e vacinação. A consulta realizar-se-ia na Consulta do Viajante e a vacinação no Centro de Vacinação Internacional.

É ainda notificado que os procedimentos legais implicariam, após a chamada do agente de autoridade ao local da agressão, que fosse feita informação, pelo dito agente, dirigida ao dono do animal agressor, para este levar o animal ao canil da área, onde ficaria em sequestro durante 15 dias, ou em alternativa, o animal poderia ficar no seu local de domicílio sob observação de um veterinário – portaria 81 de 24 de Janeiro de 2002, artigo 16. No início e fim deste sequestro seria transmitida informação escrita, dirigida para o Hospital de Santa Maria – Serviço de Doenças Infeciosas, em nome do Senhor Diretor Prof. Doutor Francisco Antunes, ao cuidado da responsável da consulta criada, Dr^a Ana Bela Malva, do acontecido. O Dr. Sérgio Paulo é atualmente o responsável (desde a reforma da Dr^a Ana Bela Malva em Janeiro de 2012) do centro anti-rábico do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte.

III.V. ATIVIDADE DO CENTRO ANTI-RÁBICO DO HOSPITAL DE SANTA MARIA

De forma a caracterizar a profilaxia pré e pós-exposição para a raiva administrada no Centro de Vacinação contra a Raiva do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, foi realizado um estudo por especialistas do Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital de Santa Maria ⁴⁷. Os dados foram colhidos através da consulta dos processos de vacinação dos utentes que realizaram profilaxia pré ou pós-exposição para a raiva no Centro.

Entre Abril de 2009 e Setembro de 2017 foi efetuada profilaxia da raiva a 251 utentes, maioritariamente de nacionalidade portuguesa (90,4%). Entre as profilaxias realizadas, 47% corresponderam a situações de pré-exposição e as restantes a pós-exposição. Entre os utentes que realizaram profilaxia pré-exposição, 59,3% dos motivos constituíram viagens em contexto laboral, designadamente veterinários, estudantes de veterinária, biólogos, engenheiros e outros estudantes a realizar projetos de investigação com contacto com animais (**Figura 11**) ⁴⁷.

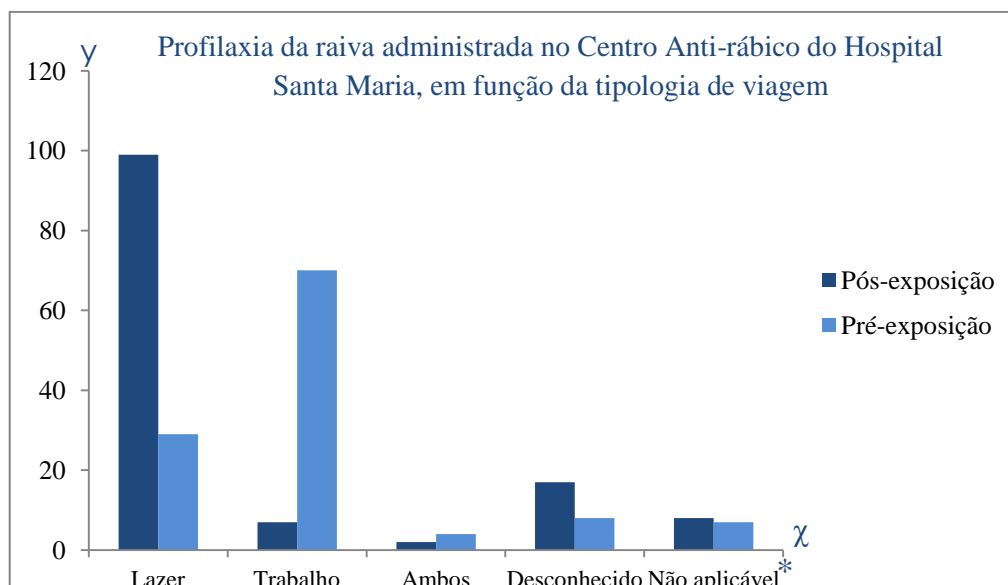


Figura 2: Profilaxia da raiva administrada no Centro Anti-rábico do Hospital Santa Maria, em função da tipologia de viagem (n=251, X - tipo de viagem, Y- utentes vacinados, * - utentes que não viajaram).

Adaptado de: Leitão IL, Paulo SE, Santos CM, Caldeira L. Profilaxia da Raiva: experiência de um Centro de Vacinação Antirrábica. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. 11as Jornadas de Atualização em Doenças Infecciosas; 25-26 Jan 2018.

Já a profilaxia pós-exposição foi mais frequentemente administrada em contexto de viagem de lazer (74,4%), com potencial exposição na sequência de mordedura (93,2%) de animal de risco (**Tabela 3**), nomeadamente cães, macacos, gatos ou morcegos ⁴⁷.

Tabela 3: Número de utentes mordidos por animal de risco avaliados no Centro Anti-rábico do Hospital Santa Maria (n=133).

Animal	Número
Cão	49
Macaco	45
Gato	13
Morcego	11
Rato	2
Guaxinim	1
Esquilo	1
Camelo	1
Cavalo	1
Ratazana	1
Quati	1
Animal selvagem	1
Chimpanzé	1
Gerbo	1
Desconhecido	4

Adaptado de: Leitão IL, Paulo SE, Santos CM, Caldeira L. Profilaxia da Raiva: experiência de um Centro de Vacinação Antirrábica. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. 11as Jornadas de Atualização em Doenças Infecciosas; 25-26 Jan 2018.

Os destinos de local de exposição mais frequentes registados foram Angola, Indonésia, Brasil, Tailândia e Estados Unidos da América (**Tabela 4**), sendo que os esquemas realizados estavam de acordo com as recomendações.

Tabela 4: Local de exposição e respetivas categorias de vacinação pré e pós-exposição dos utentes avaliados no Centro Anti-rábico do Hospital Santa Maria (n=251, * - utentes que não viajaram).

País	Pré-exposição	Pós-exposição	Total	País	Pré-exposição	Pós-exposição	Total
Angola	10	17	27	Volta ao Mundo	4	0	4
Indonésia	7	15	22	Quénia	2	1	3
Brasil	14	7	21	China	1	1	2
Tailândia	1	19	20	Polónia	0	2	2
Índia	9	9	18	Paraguai	0	2	2
EUA	10	2	12	Sri Lanka	0	2	2
África do Sul	3	6	9	Guiné	1	1	2
Marrocos	0	7	7	Equador	2	0	2
Moçambique	5	2	7	Turquia	0	2	2
Timor	5	1	6	Madagáscar	2	0	2
Sudeste Asiático	6	0	6	Congo	2	0	2
Cambodja	0	5	5	Outros	16	17	33
Guiné-Bissau	4	0	4	Desconhecido	7	3	10
Roménia	0	4	4	Não aplicável*	7	8	15

Adaptado de: Leitão IL, Paulo SE, Santos CM, Caldeira L. Profilaxia da Raiva: experiência de um Centro de Vacinação Antirrábica. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. 11as Jornadas de Atualização em Doenças Infecciosas; 25-26 Jan 2018.

Uma das mais importantes conclusões deste estudo aponta para a necessidade e importância de centros especializados no atendimento destes casos, uma vez que, ao longo dos anos, os casos de profilaxia pós exposição têm vindo a crescer continuamente.

A destacar ainda, que à data da realização deste estudo, não existiam registos de casos em que imunoglobulina anti-rábica fosse prontamente administrada no hospital de Santa Maria. Contudo, à data da realização deste trabalho final de mestrado, já ocorreram situações de profilaxia em que foi ativada a dispensa de imunoglobulina; casos de exposição muito próxima com o momento da viagem para o nosso país obrigaram à dispensa imediata da imunoglobulina, sendo que a profilaxia foi apenas iniciada em Portugal. Estas ocorrências destacam, de facto, a necessidade de centros especializados para estes casos.

III.VI. ÚLTIMOS CASOS DE RAIVA EM PORTUGAL

Portugal é um país livre de raiva animal e sem ocorrência de casos humanos autóctones desde 1952, tendo o certificado de eliminação sido emitido em 1960. Durante os cinquenta anos seguintes, não existiram casos humanos reportados. No entanto, a doença pode ocorrer em pessoas provenientes de países onde a raiva animal ainda não foi eliminada. Entre 2011 e 2012 houve registo de duas mortes, suscitando a preocupação pela possibilidade de influxo da raiva proveniente de países enzoóticos e a necessidade de tomar medidas profiláticas.

A 19 de Julho de 2011, uma mulher de 41 anos, nascida na Guiné-Bissau e residente na Amadora, recorreu ao serviço de urgência por lombalgia com irradiação para o membro inferior esquerdo. Embora não tenha sido relatado mordeduras de animais, a senhora também não foi questionada sobre viagens recentes ou exposição a animais. Teve alta com terapêutica sintomática no domicílio. A hipótese de raiva não foi inicialmente colocada, não tendo sido, por isso, vacinada. Cinco dias depois, a 24 de Julho, regressou ao serviço de urgência com novos sintomas mais proeminentes: anorexia, hidrofobia, sinais de agressividade e agitação. Foi realizada uma avaliação neurológica, tendo sido feito o diagnóstico de síndrome encefalítico e polineuropatia periférica, com suspeita de encefalite rábica. Foi transferida nesse mesmo dia para a Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Pulido Valente ⁷.

A 25 de Julho foram colhidas amostras, – uma biópsia cutânea, uma colheita de líquido cefalorraquidiano e três amostras de saliva – enviadas de seguida para o Centro de Investigação da Raiva da OMS, o Instituto Pasteur em França, para diagnóstico. Com base nos sintomas clínicos foi iniciado tratamento com base no *protocolo de Milwaukee* ⁴⁸. Este protocolo foi aplicado pela primeira vez em 2004 quando um adolescente sobreviveu a raiva clínica causada pela mordedura de um morcego. Inclui terapêutica intensiva de suporte e a utilização de uma estratégia anti-excitatória que conjuga anestesia geral, terapêutica anti-viral e neuroprotecção com amantadina, cetamina, midazolam e ribavirina ⁴⁸.

No dia seguinte, a 26 de Julho, o diagnóstico de raiva foi confirmado por RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) ⁴⁹, nas três amostras de saliva. A biópsia cutânea e a amostra de líquido cefalorraquidiano permanecerem negativas. A 29

de Julho os resultados indicavam que o agente era um *Lyssavirus* da espécie do vírus da raiva, pertencente à linhagem África 2 grupo B, que geralmente circula no Senegal, Guiné-Bissau e Serra Leoa ⁷. Apesar do tratamento com uma versão adaptada do protocolo de *Milwaukee*, ventilação mecânica invasiva e sedação pesada, a condição clínica da doente deteriorou-se progressivamente, tendo acabado por morrer quinze dias após o diagnóstico.

Através de informações obtidas pelos familiares, concluiu-se que a doente tinha viajado para Bissau a 22 de Abril, sendo que a 1 de Maio foi mordida no membro inferior esquerdo por um cão. O animal foi morto no mesmo dia, mas não foram realizados testes para confirmar a infeção no animal. A doente ainda reportou às autoridades de saúde local em Bissau o sucedido, mas a vacina não estava disponível no país e a doente não foi vacinada. Regressou a Portugal a 28 de Maio sem sintomas e não iniciou profilaxia pós-exposição ⁷.

A 26 de Julho a DGS foi notificada da suspeita de raiva e no mesmo dia a família da doente foi entrevistada. Foi possível identificar os contactos entre familiares e profissionais de saúde, com respetiva avaliação de risco para os que estiveram em contacto com a senhora. Foram identificados seis indivíduos com indicação para realizar profilaxia pós-exposição. Embora a evidência científica de transmissão entre humanos do vírus seja limitada a apenas alguns casos no mundo, foi decidido a administração de profilaxia pós-exposição ao marido, considerando as relações sexuais durante esse período. Para além disso foram vacinados cinco profissionais de saúde que realizaram ou ajudaram em procedimentos invasivos ⁷.

Em Janeiro de 2012, foi reportado um segundo caso de raiva em Portugal. A vítima, 41 anos, sexo masculino, foi aconselhada a realizar uma Consulta do Viajante, na sequência da sua ida para Angola em Março de 2011, por motivos profissionais. Regressou a Portugal em Dezembro para passar o Natal com a família. No aeroporto, antes de embarcar, foi mordido e arranhado na mão e na face por um gato de rua. Já em Portugal, o senhor foi visto pelo seu médico de família, que colocou a possibilidade de risco de infeção da lesão e ainda de exposição à doença da arranhadura do gato. As lesões foram limpas, desinfetadas e foram prescritos antibióticos ⁵⁰.

O doente voltou a Angola após o Natal e, em Janeiro de 2012, trinta e cinco dias após a ocorrência, foi noticiada a sua morte; o senhor deu entrada no hospital em Angola com um quadro de plegia de ambos os membros superiores, seguida de coma e morte. A forma paralítica da raiva foi estabelecida como causa da morte ⁵⁰.

O caso foi imediatamente reportado à DGS, tendo sido iniciada uma investigação epidemiológica, onde se identificou contacto sexual não protegido entre o doente infetado e a sua esposa. Foi então iniciada profilaxia pós exposição para a senhora, de forma a reduzir o risco de infeção ⁵⁰.

Por esta altura, a raiva era uma doença de que pouco se ouvia falar em Portugal e, neste contexto, pouco valorizada no diagnóstico diferencial.

A ocorrência destes dois casos num curto espaço de tempo evidenciou a possibilidade de importação de casos no contexto da mobilidade de pessoas oriundas de países onde a enzootia tem progredido nos últimos anos, nomeadamente nos de Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa. Em resposta, a DGS publicou uma norma de orientação relativa à profilaxia da raiva humana, em Março de 2013.

IV. ATUALIDADE DA VACINAÇÃO ANTI-RÁBICA

A primeira vacina injetável viva atenuada para a raiva foi desenvolvida por Louis Pasteur e Emile Roux, sendo testada pela primeira vez em humanos no ano de 1885. Foi baseada em homogenados inativados de tecido nervoso de coelho infetado pelo vírus da raiva. Desde 1984, a OMS recomendou a descontinuação da produção e utilização das vacinas anti-rábicas derivadas de tecido nervoso, aconselhando a sua substituição por vacinas modernas, concentradas, purificadas de culturas celulares e embriões (*CCEEVs* – *cell culture and embryonated egg-based vaccines*) ⁵. É de salientar que as vacinas derivadas de tecido nervoso podem induzir reações adversas mais frequentemente e são menos imunogénicas que as *CCEEVs*. Estas últimas têm sido administradas desde 1960 em casos de profilaxia pré-exposição, mas também em casos de profilaxia pós-exposição.

As *CCEEVs* contêm o vírus da raiva inativado cultivado em embriões (de pato ou galinha) ou em culturas celulares (cultura de células de embrião de galinha, cultura de células Vero ou cultura de células diplóides humanas). A administração pode ser

intradérmica ou intramuscular, com eficácia equivalente. Embora a quantidade de antígeno injetado seja menor quando a vacina é administrada de forma intradérmica, a concentração de células apresentadoras de antígeno na derme é responsável pela forte resposta imunológica à vacina administrada desta forma. A administração intradérmica é considerada mais custo-efetiva e uma alternativa de poupança em número de doses relativamente à vacinação intramuscular. As células B de memória induzidas pela vacinação parecem persistir para a vida, sendo que o reconhecimento por parte da resposta imunitária, a doses adicionais, – como a vacinação pré-exposição – é documentado durante décadas após a primeira imunização ⁵¹.

Em Portugal, a vacina administrada intramuscularmente contém o vírus da raiva inativado, produzida em células embrionárias purificadas de pinto (Rabipur®). Sempre que possível recomenda-se que seja utilizada uma vacina do mesmo tipo de cultura, ao longo do curso da imunização pré ou pós-exposição. A vacina pode ser administrada em qualquer grupo etário, mulheres grávidas ou pessoas com doenças concomitantes. A vacina administrada é a mesma em caso de pré ou pós-exposição, variando apenas o número de doses em cada caso. Em Portugal a vacina é administrada por via intramuscular, na região deltóide. Nas crianças com menos de dois anos de idade efetua-se a administração na face externa da região antero-lateral da coxa. Se a administração de uma dose é atrasada, é necessário prosseguir a vacinação e não recomeçá-la.

A vacinação pré-exposição está indicada para viajantes para áreas geográficas de risco para a raiva. De realçar que, enquanto se mantiver a potencial exposição ao risco, estes grupos de risco têm indicação para realizarem testes serológicos de 6 em 6 meses após completarem a primovacinação completa. Caso o título de anticorpos seja inferior a 0,5 IU/mL, recomenda-se um reforço com uma dose da vacina.

A vacinação pré-exposição é adquirida mediante prescrição médica, sendo que atualmente a OMS recomenda o seguinte esquema ³:

- Injeções intradérmicas em dois locais nos dias 0 e 7;

Ou

- Injeções intramusculares num único local nos dias 0 e 7.

Aqueles que receberam a profilaxia pré-exposição apenas no dia 0, deverão receber uma segunda dose o mais cedo possível, no intervalo de tempo de um ano. Em caso de exposição potencial à raiva antes da segunda dose, uma profilaxia pós-exposição completa (incluindo imunoglobulina anti-rábica, se indicada) deve ser administrada.

A necessidade de testes serológicos intermitentes para detetar a presença de anticorpos e a respetiva administração de doses de reforço é, então, variável consoante os indivíduos e o risco de exposição.

O período de incubação relativamente longo oferece a possibilidade de recorrer a uma profilaxia pós-exposição altamente eficaz. Esta consiste numa lavagem cuidadosa da lesão, na administração da vacina anti-rábica iniciada rapidamente após a exposição e, se indicado, uma infiltração de imunoglobulina anti-rábica no interior e em redor da lesão, imediatamente após a exposição.

Através da lavagem da lesão com sabão ou detergente e água e/ou agentes viricidas, reduz-se a inoculação viral no local da lesão ⁵². Os anticorpos induzidos pela vacinação pós-exposição reduzem o risco de entrada do vírus nos nervos periféricos após a mordedura por parte de um animal rábico ⁵³. Adicionalmente, a administração em tempo útil de imunoglobulinas anti-rábicas neutralizam o vírus da raiva ao nível da lesão.

As mortes humanas causadas pela raiva ocorrem maioritariamente nos doentes que não têm acesso a uma profilaxia pós-exposição eficaz e em tempo útil ¹. Uma profilaxia pós-exposição administrada rapidamente após exposições graves é eficaz a 100% para prevenir a raiva ⁵⁴. Em contrapartida, o atraso na procura da profilaxia pós-exposição, uma lesão mal tratada, uma lesão que passa despercebida, uma inoculação que toca diretamente os nervos e uma baixa adesão aos esquemas vacinais são, entre outros fatores, contributivos para a falha da profilaxia pós-exposição e morte consequente ⁵⁴.

A indicação e procedimento relativamente à profilaxia pós-exposição dependem do tipo de contacto com animal rábico suspeito e com o estado de imunização do doente (**Tabela 5**).

Tabela 5: Recomendações para profilaxia pós-exposição para a raiva conforme a categoria de exposição.

CATEGORIA da exposição	TIPO DE CONTACTO com animal doméstico ou selvagem com suspeita ou confirmação de raiva	Recomendações para PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO
Categoria I	Tocar ou alimentar animais; Animal lambe pele intacta. (sem exposição)	Não está indicada profilaxia pós-exposição.
Categoria II	Mordiscar a pele exposta; Arranhões minor ou erosões sem hemorragia. (exposição)	Administração imediata de vacina contra a raiva.
Categoria III	Mordeduras ou arranhões transdérmicos únicos ou múltiplos; Contaminação de mucosas ou de pele erodida pela saliva de animal (após lambidelas); Exposição por contacto direto com morcegos. (exposição grave)	Administração imediata de vacina contra a raiva e, se indicado, administração de imunoglobulina.

Adaptado de: Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. *Weekly epidemiological record, World Health Organization*. 2018;16:201-20.

A escolha do esquema de vacinação pós-exposição deverá ter em conta o custo, número de doses, tempo e *compliance* do doente e poderá depender ainda do contexto clínico e preferência dos doentes.

Em Abril de 2018 a OMS publicou recomendações de evidência sugestivas da possibilidade de redução dos esquemas de profilaxia pós-exposição, incluindo a duração e número de doses, mantendo a imunogenicidade e proteção clínica. Abreviar o esquema de profilaxia pós-exposição poderá melhorar a *compliance* dos doentes e poderá diminuir custos diretos e indiretos associados.

Para as categorias II e III, uma lavagem cuidadosa com sabão ou detergente e água abundante de todas as mordeduras e arranhões deve ser efetuada imediatamente ou logo que possível. Dependendo das características da lesão, podem estar indicados antibióticos ou uma vacinação contra o tétano.

A primeira dose da vacina anti-rábica deve ser administrada logo que possível após exposição. A vacina deve ser sempre administrada no caso de uma categoria III de exposição, mesmo que seja meses ou anos após o contacto. Contudo, a probabilidade de desenvolver raiva clínica diminui progressivamente ao longo dos 12 meses seguintes à exposição, sendo que apenas aparece em casos raros após este intervalo de tempo.

A administração de imunoglobulina anti-rábica é recomendada após uma exposição de categoria III para as pessoas que nunca foram vacinadas contra a raiva. Mesmo na ausência de imunoglobulina anti-rábica, uma lavagem cuidadosa da lesão combinada com a administração imediata da vacina e realização do esquema de profilaxia pós-exposição completo, é altamente eficaz na prevenção da raiva. A vacinação contra a raiva não deve ser nunca recusada, independentemente da imunoglobulina anti-rábica estar disponível ou não. Para os indivíduos de todas as idades previamente imunizados que já realizaram profilaxia pré-exposição ou para aqueles que já receberam pelo menos 2 doses de vacina no contexto de profilaxia pós-exposição, a imunoglobulina anti-rábica não está indicada.

No caso de exposições repetidas <3 meses após a exposição precedente e se o indivíduo já recebeu profilaxia pós-exposição completa, apenas é necessário proceder ao tratamento das lesões; não é necessário nem a vacina, nem a imunoglobulina anti-rábicas. No caso de exposições repetidas >3 meses após a última profilaxia pós-exposição, é necessário seguir o esquema de profilaxia previsto para os indivíduos já imunizados; a imunoglobulina anti-rábica não está indicada.

As novas recomendações da OMS, datadas de Abril de 2018, relativamente a esquemas de profilaxia pós-exposição consoante as categorias de exposição estão expressas na **Tabela 6**.

Tabela 6: Profilaxia pós-exposição e esquemas de vacinação para a raiva por categoria de exposição.

	CATEGORIA I de exposição	CATEGORIA II de exposição	CATEGORIA III de exposição
Indivíduos nunca antes imunizados de qualquer grupo etário	<ul style="list-style-type: none"> • Lavagem das superfícies cutâneas expostas. • Não é necessário profilaxia pós-exposição. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavagem da lesão e vacinação imediata: <ul style="list-style-type: none"> → Injeções intradérmicas em dois locais nos dias 0, 3 e 7; Ou → Injeções intramusculares num local nos dias 0, 3, 7 e entre os dias 14-28; Ou → Injeções intramusculares em dois locais no dia 0 e num único local nos dias 7, 21. • A administração de imunoglobulina anti-rábica não está indicada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavagem da lesão e vacinação imediata: <ul style="list-style-type: none"> → Injeções intradérmicas em dois locais nos dias 0, 3 e 7; Ou → Injeções intramusculares num local nos dias 0, 3, 7 e entre os dias 14-28; Ou → Injeções intramusculares em dois locais no dia 0 e num único local nos dias 7, 21. • A administração de imunoglobulina anti-rábica está recomendada.
Indivíduos previamente imunizados de qualquer grupo etário	<ul style="list-style-type: none"> • Lavagem das superfícies cutâneas expostas. • Não é necessário profilaxia pós exposição 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavagem da lesão e vacinação imediata*: <ul style="list-style-type: none"> → Injeções intradérmicas num local nos dias 0 e 3; Ou → Injeções intradérmicas em quatro locais no dia 0; Ou → Injeções intramusculares num local nos dias 0 e 3. • A administração de imunoglobulina anti-rábica não está indicada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavagem da lesão e vacinação imediata*: <ul style="list-style-type: none"> → Injeções intradérmicas num local nos dias 0 e 3; Ou → Injeções intradérmicas em quatro locais no dia 0; Ou → Injeções intramusculares num local nos dias 0 e 3. • A administração de imunoglobulina anti-rábica não está indicada.
* A vacinação imediata não está recomendada se o doente recebeu uma profilaxia pós-exposição completa há <3 meses.			

Adaptado de: Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. *Weekly epidemiological record, World Health Organization*. 2018;16:201-20.

Em qualquer esquema, se se verificar atraso na administração de uma dose, esta deve ser administrada de imediato. Os intervalos mínimos entre doses subsequentes devem ser respeitados⁸.

A imunoglobulina anti-rábica deve ser administrada apenas uma vez, de preferência no início da profilaxia pós-exposição ou o mais cedo possível após o seu início. Não deve ser administrada após o sétimo dia da primeira dose da vacina anti-rábica, uma vez que os anticorpos neutralizantes circulantes induzidos pela vacina começam a aparecer. A sutura das lesões deve ser realizada após a infiltração da imunoglobulina anti-rábica no interior e à volta das lesões; no entanto, se a sutura é realizada antes da infiltração, os pontos devem ficar largos para permitir a difusão ótima da imunoglobulina.

CONCLUSÃO

A raiva é uma doença infecciosa negligenciada, quase sempre fatal depois do início dos sintomas clínicos.

Em Portugal, a demora na procura de tratamento por parte dos infetados sempre foi uma preocupação geral dos médicos desde a abertura do serviço anti-rábico em Lisboa. Já nessa altura existia a noção de que quanto mais cedo fosse instituída a terapêutica, maior seria a sua eficácia. A esta preocupação acrescia o receio generalizado da população da época relativo ao tratamento anti-rábico.

A implementação dos programas de vacinação em cães e gatos fez diminuir drasticamente a incidência de raiva humana em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos da América e na Europa, o vírus circula atualmente em maior número em raposas e morcegos do que em cães, o que reduziu o contágio humano. No que diz respeito à saúde pública ⁵⁵, esta mudança epidemiológica é importante. A infeção nos morcegos pode não provocar alterações do comportamento, como as que provoca nos canídeos e as suas mordeduras podem não ser sentidas ou vistas, podendo mesmo deixar a pele íntegra, sem evidências de lesão cutânea. Assim, apesar do risco de transmissão de *lyssavirus* dos morcegos para os humanos ser aparentemente limitado no tempo e não persistir, a dinâmica da infeção no morcego é imprevisível e implica cuidados acrescidos aquando do contacto humano com estes animais.

Ainda assim, a raiva permanece uma importante causa de mortalidade em muitos países endémicos, em particular no que diz respeito a populações marginalizadas, onde a doença é muitas vezes negligenciada; é, por isso, ainda considerada um problema de saúde pública em mais de 150 países. Embora o controlo da doença dependa em grande parte da prevenção da raiva nos canídeos, a vacinação humana é uma intervenção preventiva depois da exposição ao vírus ou antes da mesma ocorrer, sendo altamente efetiva, segura e bem tolerada. Assim, virtualmente, tudo o que nos permite eliminar este flagelo é já bem conhecido; a prevenção de mortes por raiva humana no século XXI assenta em ferramentas e estratégias desenvolvidas no século XIX: controlar a doença nos canídeos e administrar profilaxia pós-exposição eficaz em tempo útil. Ainda assim, assistimos infelizmente a falhas na administração da profilaxia pós-exposição.

Uma estimativa total de 59 000 pessoas morrem de raiva a cada ano, mais do dobro das 28 600 mortes causadas pelo surto de Ébola na região ocidental de África entre 2014 e 2016 ^{1,56}. Estes números refletem a urgência no controlo da raiva nos países mais desfavorecidos onde a doença é endémica. Contrariamente a outros vírus, a raiva dificilmente será erradicada, devido à existência de *lyssavirus* em morcegos. De momento não há estratégias para a sua eliminação nestes animais. O grande esforço para reduzir a mortalidade humana passa, deste modo, pela eliminação da raiva nos canídeos. Assim, a OMS e outros parceiros assumiram o objetivo de zero mortes humanas por raiva proveniente de transmissão por cães em 2030 (*Zero by 30*) ⁵⁷. Muitos países desenvolvidos já atingiram este objetivo e Portugal pertence a este grupo. Todavia, as movimentações de pessoas e animais que esta Europa multicultural enfrenta, põem em risco esta realidade. Os eventos de 2011 e 2012 ocorridos em Portugal são exemplo disso; a estreita relação que temos com países endémicos deve manter-nos alerta para a realidade da importação desta doença fatal.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de exprimir os meus mais sinceros agradecimentos à Professora Carla Santos, que me deu a oportunidade de desenvolver este trabalho. O seu entusiasmo permanente, orientação, estímulo e empenho foram incansáveis e muito gratificantes.

Gostaria de agradecer à Dra. Inês Leitão, Dr. Sérgio Paulo e à sua equipa de trabalho no projeto *Profilaxia da Raiva: experiência de um Centro de Vacinação Antirrábica*, por me terem facultado dados de grande relevância para o meu trabalho.

Gostaria ainda de agradecer à Clínica Universitária de Doenças Infeciosas pela disponibilidade e apoio desde o primeiro dia em que manifestei interesse em desenvolver o meu trabalho final de mestrado na área da Infeciologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, *et al.* Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9:1-20.
2. Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2017;2:1-21.
3. Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. *Weekly epidemiological record, World Health Organization*. 2018;16:201-20.
4. WHO fact sheet on rabies. September 2018. Disponível em: www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/rabies. Acedido em 13/02/2019.
5. WHO Expert Consultation on Rabies - 3rd Report. *World Health Organization*. 2018;1012.
6. Comunicado da Direção-Geral da Saúde - Casos suspeitos de raiva humana. C37.01.v1. 2012.
7. Santos A, Calé E, Dacheux L, Bourhy H, Gouveia J, Vasconcelos P. Fatal case of imported human rabies in Amadora, Portugal, August 2011. *Eurosurveillance*. 2012;17:3-5.
8. Norma de orientação da Direção-Geral da Saúde - Profilaxia da raiva humana 003/2013. 2013.
9. Shim E, Hampson K, Cleaveland S, Galvani AP. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: A case study in Tanzania. *Vaccine*. 2009;27:167-72.
10. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: Neuropathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2013;12:498-513.
11. Amengual B, Bourhy H, López-Roíg M, Serra-Cobo J. Temporal dynamics of European bat lyssavirus type 1 and survival of *Myotis myotis* bats in natural colonies. *PLoS One*. 2007;2:1-8.
12. Skowronski D, Srour L. Humans and bats: Risk, rabies, and the need for respect. *British Columbia Medical Journal*. 2000;42:230-3.
13. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *The Lancet Infectious*

Diseases. 2002;2:327-43.

14. Aguèmon CT, Tarantola A, Zoumènou E, *et al*. Rabies transmission risks during peripartum - Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016;34:1752-7.
15. Rabies epidemiology and burden of disease | World Health Organization. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>. Acedido em 11/02/2019.
16. The Online 10th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 2018. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus. Acedido em 13/02/2019.
17. Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. *Current Infectious Disease Reports*. 2017;18:38.
18. Katz ISS, Guedes F, Fernandes ER, Silva S. Immunological aspects of rabies: a literature review. *Archives of Virology*. 2017;162:3251-68.
19. Meliço-Silvestre A. Raiva. In: Maltez F, Almeida R eds. *História das Doenças Infecciosas*. Santarém: Tipotejo Artes Gráficas; 2014. pp. 237-53.
20. Moreira MG. A Raiva [dissertação]. Escola Médico-Cirúrgica do Porto; 1898. Disponível em https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/16510/3/88_1 EMC_I_01_P.pdf. Acedido em 21/11/2018.
21. Marques AIG. O tratamento anti-rábico e a criação do Instituto Bacteriológico em Lisboa [dissertação]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2010. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/12422882.pdf>. Acedido em 21/11/2018.
22. Acta da Sessão de 14 de Maio de 1887. *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa*. 1887;10:281-9.
23. Acta da Sessão de 6 de Agosto de 1887. *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa*. 1888;3:90-120.
24. Burnay E. O relatório do sr. Burnay sobre a fundação d'um instituto antirábico pelo methodo pastoreano. *A Medicina Contemporanea*. 1889;7:49-53.
25. Registo de Portarias do Governo e da Administração do Hospital. Hospital de São José, Livro 2732. Arquivo Nacional da Torre do Tombo; 1889.

26. Decreto de 29 de Dezembro de 1892. *Diário do Governo*. 1892;297:1324-5.
27. A morte de Luiz. *Revista Portuguesa de Medicina e Cirurgia Práticas*. 1889;75:92-5.
28. Decreto de 9 de Março de 1895. *Boletim Mensal da Delegação de Saúde do Distrito de Lisboa*. 1895:181-90.
29. O Instituto Bacteriologico de Lisboa. *O Século*. 1893;3933:1.
30. Real Instituto Bacteriológico. *O Século*. 1900;6597:1.
31. Athias M. A Raiva e o Tratamento Antirábico em Portugal. *A Medicina Contemporanea*. 1913;35:276.
32. Pestana C. Relatorio do serviço antirabico annexo ao Instituto Bacteriologico de Lisboa, referente aos mezes de Fevereiro e Março de 1893. *O Correio Médico de Lisboa*. 1893;22:150.
33. Babes V. *Traité de La Rage*. Paris. 1912. Disponível em: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5462676f>. Acedido em 21/11/2018.
34. Pestana LC, Bettencourt A. Tratamento da raiva em Portugal pelo methodo Pasteur, anno de 1893. *Revista de Medicina e Cirurgia*. 1894;2:81-96.
35. Oliveira JC. O centenário do Professor Aníbal de Bettencourt. *O Médico*. 1968:2-19.
36. Athias M. Le traitement antirabique à l'Institut Royal de Bacteriologie Camara Pestana en 1905. *Archives de l'Institut Royal de Bacteriologie Camara Pestana*. 1906;1:177-86.
37. Athias M. A Raiva e o Tratamento Antirábico em Portugal. *A Medicina Contemporanea*. 1913;36:287-8.
38. Blancou J. Rabies in Europe and the Mediterranean Basin: from Antiquity to the 19th Century. In: King AA, Fooks AR, Aubert M, Wandeler AI eds. Historical perspectives of rabies in Europe and Mediterranean Bassin. Paris: World Organisation for Animal Health and World Health Organisation; 2004. pp. 15-23.
39. Prophylaxia da Raiva. *A Medicina Contemporanea*. 1896;40:318-20.
40. Contribuição para o estudo da raiva em Portugal. *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa*. 1889;1:3-10.
41. Leão F. A Prophylaxia da Raiva e seus impecilhos. *A Medicina Contemporanea*.

1895;25:196-8.

42. Bombarda M, Pestana LC. Relatório da comissão nomeada para dar parecer sobre a Profilaxia da Raiva. *A Medicina Contemporanea*. 1896;4:29-32.
43. Raiva. *A Medicina Contemporanea*. 1903;36:286.
44. A Raiva. *A Medicina Contemporanea*. 1909;43:349-50.
45. Decreto-lei nº11:242. *Diário do Governo*. 1925;247:1452- 3.
46. Dias JP. O Instituto Bacteriológico: espaço, instrumentos e memória da medicina laboratorial. IN: Lourenço MC, Neto MJ. *Património da Universidade de Lisboa. Ciência e Arte*. Lisboa: Tinta da China; 2011. pp. 138-54.
47. Leitão IL, Paulo SE, Santos CM, Caldeira L. Profilaxia da Raiva: experiência de um Centro de Vacinação Antirrábica. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte. 11as Jornadas de Atualização em Doenças Infecciosas; 25-26 Jan 2018.
48. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, *et al*. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352:2508-14.16.
49. Dacheux L, Reynes J, Buchy P, *et al*. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:1410-7. 12.
50. A case of rabies in Portugal | WONCA Europe. 2014. Disponível em: <http://www.woncaeurope.org/content/po1717-case-rabies-portugal>. Acedido em 21/11/2018.
51. Mansfield KL, Andrews N, Goharriz H, *et al*. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans. *Vaccine*. 2016;34:5959-67.
52. Kaplan MM, Cohen D, Koprowski H, Dean D, Ferrigan L. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bulletin of the World Health Organization*. 1962;26:765-75.
53. Franka R, Wu X, Jackson FR, *et al*. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine*. 2009;27:7149-55.
54. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007;25:7605-9.
55. Rabies in the bat | Institut Pasteur. 2007. Disponível em:

<https://www.pasteur.fr/en/rabies-bat>. Acedido em 11/02/2019.

56. Ebola Situation Report - March 2016. World Health Organization. 2016.
57. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *The Lancet*. 2014;384:1389-99.